

UNIVERSITE DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 162

Contribution à l'Étude des

FORMES CLINIQUES DES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES de la SURRÉNALE.

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 11 Mai 1923.

PAR

Bojidar SPASSOVITCH

né à IVAGNITZA (Serbie) le 1^{er} Janvier 1897.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FORMES
CLINIQUES DES TUMEURS MALIGNES
PRIMITIVES DE LA SURRÉNALE.

UNIVERSITE DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 162

Contribution à l'Étude des

FORMES CLINIQUES DES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES de la SURRÉNALE.

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 11 Mai 1923.

PAR

Bojidar SPASSOVITCH

né à IVAGNITZA (Serbie) le 1^{er} Janvier 1897.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1923

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire
Doyen
Assesseur

M. HUGOUNENQ
MM. J. LEPINE.
ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.	N-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Histologie	BRETIN
Physiologie.	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire.	COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	MOURIQUAND
Médecine légale	PIAVOT
Hygiène.	VILLARD
Thérapeutique.	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Embryologie	GRAVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie.	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (L.)	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	PIÉRY	ROCHAIX	NOEL, chargé
CADE	COTTE	CORDIER	des fonctions
GARIN	DUROUX		

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. ROQUE, président, M. PIÉRY, assesseur

MM. CORDIER et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FIANCÉE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Nous garderons le meilleur souvenir
de ses cours magistraux entendus à la
Clinique. Nous le prions d'agréer nos
remerciements pour l'honneur qu'il
nous fait de présider cette thèse.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE LYON

Je dédie cette Thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FORMES
CLINIQUES DES TUMEURS MALIGNES
PRIMITIVES DE LA SURRÉNALE.

AVANT-PROPOS

Deux cas de cancer de la surrénale que nous avons eu la chance d'observer dans la Clinique de M. le Professeur Roque ont été le point de départ de notre travail.

Le cancer primitif de la surrénale est assez rare ; la symptomatologie en est polymorphe ; les formes cliniques variées ; le diagnostic fréquemment très difficile n'est souvent pas fait.

Sur un sujet aussi complexe, nous ne voulons qu'apporter deux observations dont l'intérêt clinique nous a paru évident et qui montreront bien les difficultés rencontrées dans le diagnostic de cette affection.

Il nous a paru intéressant d'essayer de classer les cas observés, de les grouper en un certain nombre des formes cliniques.

Un historique rapide montrera comment les faits cliniques et anatomiques se sont accumulés peu à peu ; nous le ferons suivre d'un aperçu histopathologique expliquant la classification anatomo-pathologique, des tumeurs malignes primitives de la surrénale.

Nous montrerons ensuite qu'il existe un certain nombre des formes avec symptomatologie endocrinienne, les unes très rares évoluant avec le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë ne correspondant pas à une tumeur de la médullaire mais à des tumeurs détruisant plus ou moins totalement l'organe ; les autres plus fréquentes rentrant dans le cadre du syndrome surréno- ou corticogénital et qui ont pour substratum anatomique une tumeur de la corticale.

Mais on ne peut pas parler de forme anatomoclinique, car dans la plupart des cas il n'y a pas de symptomatologie endocrinienne malgré la lésion de l'une ou l'autre zone et nous monterons qu'il est des cas où la symptomatologie se résume à celle d'une tumeur néoplasique abdominale, et d'autres où c'est la présence des métastases qui règle la symptomatologie.

Nous nous efforcerons de voir quels sont les éléments de diagnostic pour que moins souvent ces tumeurs soient une surprise d'intervention ou d'autopsie.

Enfin nous terminerons en rappelant les essais pathogéniques des auteurs pour expliquer tel symptôme

important ou plus souvent l'absence de toute symptomatologie endocrinienne.

Nous n'oublierons pas l'affabilité de M. Dechaume, moniteur à la clinique, qui a bien voulu nous guider dans ce travail, si notre thèse présente quelque intérêt, c'est à lui qu'en revient la plus grande part.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Les premières observations de cancer de la surrénale publiées par Besnier, Peacock, Bristow, etc., sont éparses dans la littérature et se rapportent souvent à des cas de tumeur secondaire de la surrénale. Mais les premiers travaux vraiment intéressants sont la thèse de Brin (Paris, 1892) et la thèse de Robert faite à Lyon en 1898 sous l'inspiration de Poncet : étude d'ensemble basée sur 22 observations. La même année Roleston et Marks publient une étude analogue avec 26 cas observés.

Les auteurs se sont tout d'abord intéressés aux manifestations cliniques et à la thérapeutique chirurgicale. Aussi nous voyons, dès 1904, Hartmann et Lecène dans les travaux de chirurgie anatomo-cliniques consacrer une partie de leur travail à l'étude des tumeurs des capsules surrénales. En 1906, Bogoljouboff s'occupe également de la chirurgie des tumeurs surrénales.

En 1911 c'est à Lyon que nous retrouvons une étude documentée de Mouisset et Chalié intéressante par les considérations cliniques, sur un cas de cancer primitif et bilatéral des surrénales avec métastases viscérales et crâniennes et par la bibliographie importante qu'elle apporte. La même année Apert étudie les rapports physiologiques et pathologiques du cerveau et de la capsule surrénale.

En 1912 et 1913 nous trouvons à la Société de chirurgie de Paris et ailleurs une série d'études intéressantes d'Auvray, de Michon.

La dernière étude d'ensemble avec statistique date de janvier 1923 : c'est celle de Stevens, de San Francisco, qui apporte 73 cas observés.

Mais dès les origines, toujours au point de vue clinique, les auteurs avaient remarqué que ces tumeurs étaient loin d'avoir la symptomatologie à laquelle on pouvait s'attendre et c'est ce qu'en 1908 Gaillard et Garvadias font remarquer en présentant un cas d'insuffisance surrénale aiguë au cours d'un néoplasme des surrénales, ils rappellent à ce propos l'observation de Breton (1905).

Partant avec les données physiologiques les auteurs ont cherché à différencier une forme clinique liée aux lésions de la médullaire, de même qu'ils cherchent à la définir au point de vue histologique, et c'est surtout dans la thèse de Gallais qu'il faut chercher en somme le caractère du syndrome génito surrénal repris depuis par Alcay dans sa thèse sur le virilisme au cours des tumeurs surrénales, et par Koechlin dans son travail sur le virilisme pileux chez

la femme. Plus récemment encore la connaissance des syndromes épyphysaires de macrogénitosomie a remis cette forme clinique à la mode et dans un travail important Ambrozi et von Baar publient 19 cas de troubles génitaux et de macrogénitosomie avec tumeur des surrénales.

Dès l'origine les auteurs avaient cherché également à créer des types histologiques et dans le terme vague de tumeurs ils avaient vite retranché les tumeurs secondaires rapportées par les auteurs. Rovitansky et, plus tard, Lancereau et Virchow avaient essayé de différencier la nature histologique de ces tumeurs primitives. Très rapidement dans les tumeurs malignes furent classées d'une part celles provenant du tissu étranger à la glande, d'autre part celles provenant du tissu propre. En 1911, Rocavilla donne une bonne description histologique de l'hypernéphrome malin du rein et de tumeurs de la surrénale et reprend la discussion de la théorie de Gravit ; d'un autre côté Lapointe et Lecène en 1911 avaient présenté un cas de gliome primitif de la surrénale.

Déjà dans la thèse de Robert, Dor laissait prévoir de par la diversité des aspects histologiques la possibilité des tumeurs de la médullaire et de la corticale. Alezais et Peyron, dans une série d'études sur les paragangliomes identifiaient dès 1910 dans les mémoires de la Société de cancer, les tumeurs de la médullaire avec leurs caractères histologiques particuliers tout au moins chez l'animal, notamment le cheval. En 1914, Carnot, Saint-Girons et Turquety cherchèrent en dehors des descriptions histologiques, dans

un teste physiologique la preuve de l'origine médullaire ou corticale des tumeurs ; étude expérimentale contestée par Apert, plus ou moins discutée par Lucien et Parizot, et Porak. Depuis, au point de vue histologique à la Société du cancer, Ameuille, Roussy et Leroux discutent à nouveau le caractère de ces tumeurs, leurs rapports avec l'hypernéphrome. A l'étranger les travaux de Scott, de Lehmann, de Canthey sur les neuroblastomes ou tumeurs médullaires de la surrénale sont venus apporter des faits intéressants. Enfin tout récemment encore Bordet et Cirnil présentaient à la Société du cancer un cas de tumeur surrénale à point de départ médullaire ; en même temps que P. Masson, Martin décrivait à la même séance un cas lyonnais de paragangliome surrénal chez l'homme.

Cette brève énumération des travaux les plus importants au point de vue clinique et anatomique (et nous passons sous silence les discussions ou les cas isolés douteux) montre bien que malgré la rareté, le nombre de cancers des surrénales commence à être considérable. Le nombre important de ces travaux montre notre incertitude relative non seulement sur sa cause véritable comme dans tout cancer, mais aussi sur sa description et sa localisation histologique et sur pathogénie de certaines de ses modalités cliniques.

CHAPITRE II

Anatomie Pathologique.

Après un bref rappel d'histologie normale quelques lignes d'anatomie pathologique sont nécessaires pour rappeler la complexité cellulaire des tumeurs nées aux dépens des éléments des capsules surrénales ; et les caractères particuliers des métastases qu'elles peuvent donner.

Au point de vue *embryologique* nous savons que la cortico-surrénale et la médullo-surrénale ont une origine différente. La cortico-surrénale dérive de l'épithélium coelomique, qui revêt les corps de Wolff. La médullo-surrénale tire son origine des ganglions sympathiques embryonnaires.

Anatomiquement, la cortico-surrénale enveloppe la médullaire et d'autre part elle est caractérisée histologiquement par la présence d'enclaves lipoïdiques et l'absence d'adrénaline ou des substances chromaffines. La médullaire, au contraire, renferme des élé-

ments chromaffines, donne la réaction d'adrénaline et ne présente pas d'enclaves lipoïdiques.

Au point de vue *anatomo-pathologique* la surrénale peut être le siège de généralisation d'autres cancers ; elle peut être également le siège des cancers primitifs nés aux dépens des éléments étrangers au parenchyme glandulaire (tissu conjonctif et vaisseaux). Mais nous n'aurons en vue que les tumeurs développées au dépens des cellules propres des éléments sécrétaires de la glande, les tumeurs de l'élément noble de l'organe.

Il semble qu'après une différenciation anatomique si nette des deux zones de la glande, chacune de ces deux zones donne une tumeur primitive à caractères spéciaux (le cortico-surrénome et le médullo-surrénome).

Le *cortico-surrénome*, constitué par des éléments néoplasiques dérivés de l'une ou de l'autre zone de la couche concentrique de la corticale dont les éléments plus ou moins différenciés conservent les caractères d'origine suivants : la présence d'enclaves lipoïdiques, la reproduction par amitose, la forme fuselée ou empilée et la formation des tubes creux ou des cavités closes et dont on trouve le point d'origine nettement dans la zone corticale. On peut trouver dans la zone glomérulaire la transition entre les cellules normales et les cellules cancéreuses.

Les *paragangliomes*, au contraire, dérivés des cellules parasympathiques ne doivent pas présenter des enclaves lipoïdiques, mais doivent nous montrer les propriétés chromaffines et des formations intracellu-

lares ayant la propriété de granulations de Grynfeldt. Ces éléments pouvant d'ailleurs avoir une allure typique avec figure périthéliale ou bien avoir une évolution épidermoïde ou l'allure de parasymphome. Mais en réalité, cette distinction schématique au point de vue histologique ne se retrouve pas toujours et les cellules cancéreuses des tumeurs de la corticale ne donnent pas toujours des figures vacuolaires correspondant à des inclusions lipoïdiques, et partant, perdent leurs caractères propre, car au cours de l'évolution cancéreuse, les cellules néoplasiques perdent plus ou moins ou modifient les caractères particuliers de la cellule originelle. D'autre part, quelques auteurs, notamment Stilling, signalent la présence des éléments chromaffines au milieu de certaines tumeurs de la corticale et il est souvent très difficile de faire la distinction.

Certains ont voulu chercher dans les propriétés cellulaires un mode de différenciation reposant sur les données physiologiques considérées par certains comme classiques : la médullaire sécrétant l'adrénaline et la corticale à fonction moins bien connue (cholestérine). Carnot, Saint-Girons et Turquety ont essayé de voir les effets hypertenseurs des extraits de cette tumeur pour compléter le diagnostic histologique déficient ; mais il ne semble que ce soit encore là la solution du problème et si la différenciation entre ces deux tumeurs ne saurait être mise en doute actuellement, s'il existe indubitablement des tumeurs de la corticale et des paragangliomes, il est souvent difficile de faire le diagnostic histologique.

Nous n'insisterons pas sur le caractère macroscopique de ces tumeurs, sur la fréquence de bilatéralité expliquée parfois par une généralisation, à cause de la différence d'étendue de la lésion dans les deux organes. Suivant Sabrazès, les tumeurs abdominales qui intéressent un organe pair touchent souvent leur symétrique, car le transport des cellules cancéreuses entre ces deux organes de même nature, unis entre eux par des tractus conjonctifs, des vaisseaux lymphatiques et des anastomoses vasculaires et nerveuses, se trouve singulièrement facilité.

Il semblerait de par leur situation que le rein sous-jacent soit rapidement atteint par la tumeur et il n'en est rien. Souvent l'atteinte est tardive et ce n'est qu'à une période avancée de l'évolution que le parenchyme rénal est envahi. La proximité de la veine cave inférieure et de la surrénale droite explique la fréquence des lésions de ce vaisseau.

La fréquence des métastases a été signalée par tous les auteurs. Stevens montre la fréquence des métastases hépatiques et pulmonaires à opposer avec celles de la rate du pancréas pourtant rarement lésés par contiguïté. Les ganglions médiastinaux et cervicaux sont souvent atteints. Les os et surtout la boîte crânienne notamment l'orbite (Carter) présentent souvent des métastases. Il est intéressant de savoir qu'au niveau des séreuses les métastases peuvent revêtir l'aspect macroscopique, ressemblant à tel point à des lésions tuberculeuses que seul l'examen histologique fait le diagnostic. Nous ferons également remarquer la constatation, dans un certain nombre de cas, des mé-

tastases cérébrales ou cérébelleuses superficielles ou profondes.

Comme dans tous les cancers les métastases sont constituées par des cellules cancéreuses primitives ; et les formations tubulaires d'aspect glandulaire sont fréquentes dans le cancer de la surrénale, rappelant un caractère phylogénique puisque chez certains animaux, le veau notamment, la corticale a un aspect glandulaire avec tube à lumière. Il semblerait que les métastases soient plus fréquentes dans les tumeurs de la corticale.

En somme, s'appuyant sur les données embryologiques et histophysiologiques, l'anatomie pathologique individualise nettement deux formes de tumeurs primitives des éléments propres de la surrénale : la tumeur de la corticale et la tumeur de la médullaire ; mais souvent le diagnostic histologique reste en suspens car les cellules néoplasiques sont loin de conserver intégralement leurs caractères anatomiques originels. Nous dirons également que lorsque les métastases sont nombreuses, les auteurs ne sont pas toujours d'accord dans un cas donné pour faire de la surrénale l'origine première de généralisations.

CHAPITRE III

Formes Cliniques.

La lecture des observations montrant de nombreux cas de cancers surrénaux diagnostiqués uniquement à l'autopsie nous laisse bien entrevoir que la symptomatologie n'en est pas très définie. Les connaissances plus précises que nous avons aujourd'hui sur les glandes à sécrétion interne avaient paru permettre de donner schématiquement des formes cliniques aux tumeurs de la surrénale en s'appuyant sur les données physiologiques. Les auteurs se sont évertués à individualiser un syndrome cortico-surrénal et un syndrome médulo-surrénal calqués sur les différences physiologiques des deux zones ; mais au point de vue anatomo-pathologique et clinique les faits sont encore moins nets. Si on a pu décrire un syndrome cortico-surrénal et médulo-surrénal de nouvelles preuves sont encore nécessaires pour justifier leur dénomination. Ainsi par exemple les syndromes génito-corticaux décrits par Ogle, Lannois et Pinard, Gallais, Pozzi, etc., sont loin d'être admis sans conteste. Le syndrome médul-

laire n'est pas toujours en relation avec une lésion exclusive de la médullaire, le syndrome d'insuffisance surrénale tel que l'a décrit Sergent se voit rarement au cours de tumeurs de la surrénale ; les tumeurs de la médullaire sont encore peu fréquentes pour qu'on puisse en parler aujourd'hui ; les cas sont nombreux où l'autopsie a montré une destruction presque complète des deux organes sans aucun signe d'insuffisance surrénale.

Au point de vue clinique nous décrirons donc :

1° Des formes à *symptomatologie endocrinienne* :

a) Une forme avec *insuffisance surrénale* (type Sergent) que l'on ne peut pas rattacher à une lésion de la médullaire que l'on voit rarement et seulement dans les cas de destruction presque complète des deux glandes. Il importe de savoir qu'une destruction plus ou moins complète des glandes peut évoluer sans cette symptomatologie ;

b) Une forme avec troubles dans le développement génital, C'est le grand syndrome *génito-surrénal* visible dans les cas de tumeurs de la corticale.

2° Des formes *sans symptomatologie endocrinienne* et ce sont les plus fréquentes :

a) Tantôt la tumeur néoplasique abdominale donne toute la symptomatologie, par son siège, ses caractères, ses lésions de voisinage, l'atteinte de l'état général ;

b) Tantôt ce sont les métastases qui dominent la scène clinique ; chacune d'entre elles pouvant faire

varier la symptomatologie par sa localisation viscérale.

Si ces deux manifestations font défaut il ne reste pour toute symptomatologie que l'atteinte de l'état général : le diagnostic n'est pas fait ; le cancer est une surprise d'autopsie.

I. — *Formes cliniques avec syndrome endocrinien.*

A. — FORME AVEC SYNDROME ADDISONIEN

OU INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUE

Il serait logique d'attendre lors de la destruction presque complète des capsules surrénales par la tumeur, des signes d'insuffisance surrénale ; pourtant si l'on rencontre, comme nous le verrons plus loin, quelques-uns des troubles tels que la douleur lombaire et les vomissements, on ne peut parler de syndrome vrai d'insuffisance.

Un certain nombre d'observations anciennes de Besnier, de Duclos, se rapportant à des syndromes Addisoniens secondaires à des tumeurs surrénales ne sont pas, comme l'a montré Ball, à l'abri de toute critique anatomique et clinique. Sur 183 cas de maladie bronzée coïncidant avec des lésions surrénales il n'a trouvé que 7 cas de cancer et ces 7 cas sont d'ailleurs contestables. Au contraire, sur 72 cas de lésions surrénales latentes il a constaté le cancer 33 fois, aussi conclut-il à l'absence de corrélation entre le cancer surrénal et

la maladie d'Addison. En 1902, Sergent et Bernard ont contesté de la même façon les observations de Panné et Collinet. Cependant Sabrazes et Husnot ont rapporté l'histoire de malades ayant des tumeurs secondaires de la surrénale et qui ont présenté en même temps un syndrome Addisonien ; mais nous n'avons pas trouvé dans la littérature des cas de tumeurs primitives bilatérales des surrénales ayant amenés le syndrome Addisonien typique.

Cependant à la lecture des observations on est frappé du caractère *de la douleur lombaire* que nous décrivons ultérieurement, *des vomissements, de l'asthénie plus fréquente* peut-être plus précoce et plus considérable que dans les autres cancers. Robert et Debove ont insisté surtout sur *l'accélération du pouls et tachycardie* avec un affaiblissement des pulsations cardiaques, et Debove attribue ce phénomène à l'action physiologique déficiente des capsules surrénales sur la circulation et le tonus vasculaire. Robert, dans sa thèse, insiste encore sur la *dissociation du pouls et de la température* ; suivant Robert, la température peut être normale et même au-dessous de la normale et le pouls peut atteindre 120 et même 140. Mais nulle part nous n'avons trouvé de précisions en ce qui concerne la tension artérielle et la raie blanche de Sergent n'est pas signalée non plus.

La pigmentation bronzée de la peau est très rare, mais la pigmentation parcellaire et régionale s'observe un peu plus fréquemment. Dickinson a décrit un cas où seule la peau du visage et des aisselles était bronzée. Robert n'a trouvé qu'un seul cas de pigmentation

parmi 22 observations. Adrian a publié une observation d'un sujet atteint de cancer des surrénales qui présentait des taches punctiformes apparues sur la face d'extension des avant-bras ; leur coloration allait du marron clair au marron sombre et presque noir. Les muqueuses étaient intactes. W.-E. Stevens, sur 73 observations, a trouvé 20 pour 100 des cas de pigmentation cutanée. Il existe aussi des cas rares où l'on peut avoir un syndrome clinique de l'*insuffisance surrénale aiguë*, et c'est surtout lorsqu'au cours du cancer des surrénales un processus infectieux aigu vient léser secondairement les parties de la glande non envahies par la tumeur. Chailloux, en 1897, avait déjà signalé la mort rapide, à la suite d'une infection, d'un homme porteur de cancer double des surrénales. L'observation plus frappante est celle de Gaillard et Gawadias (1908) où le néoplasme n'avait détruit qu'une seule glande ; l'autre fut lésée secondairement par une infection banale, ainsi fut créée une insuffisance surrénale aiguë dont les manifestations cliniques rentrent dans le cadre décrit par Sergent sous le nom de forme pseudocholérique de l'insuffisance surrénale. Les cas des tumeurs de la médullaire, notamment le cas de Masson n'ont pas donné la symptomatologie endocrinienne à laquelle il pouvait faire penser, puisque la lésion portait uniquement sur la médullaire. Nous n'avons trouvé dans la littérature médicale qu'une seule observation, celle de Breton (1905) où il s'agit d'un cas de sarcome bilatéral ayant déterminé à lui seul le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë.

Il semble donc que dans de rares exception une tumeur des surrénales puisse donner un syndrome Addisonien typique ; parfois seule ou associée avec une infection surajoutée elle pourra donner un syndrome d'insuffisance surrénale aiguë ; en tout cas on ne pourra pas en conclure à une lésion isolée de la médullaire, il s'agira toujours d'une lésion en bloc de la glande. Le plus souvent peuvent se montrer au cours des tumeurs de la surrénale un certain nombre de troubles parmi lesquels une pigmentation légère, des douleurs lombaires, une asthénie précoce, une tachycardie en désaccord avec la température normale ou abaissée qui pourront faire penser à un syndrome Addisonien fruste incomplet, que l'on ne sera pas en droit de rattacher à une lésion de la médullaire, mais qui pourront orienter vers une altération néoplasique de la surrénale.

B. — FORMES AVEC LE TABLEAU CLINIQUE DU VIRILISME
SURRENAL ET RENTRANT DANS LE SYNDROME CORTICO-
GÉNITAL.

Depuis longtemps déjà les auteurs ont présenté des observations où sont signalées des lésions de l'appareil génital et des surrénales. En Angleterre, Büllock et Guthrie (1907), et en France, Apert (1910), ont groupé ces cas épars.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature médicale de cas rattachés à des tumeurs surrénales analogues aux troubles décrits par Gilford en 1896 sous le nom de « Progeria », trouble qui est dû, d'après les

constatations d'autopsie, à une sclérose avec atrophie presque complète des surrénales ; la destruction par les tumeurs semble incapable de donner ce tableau clinique. D'autre part, depuis W. Cook qui dès 1756, avait donné la première description clinique d'un cas des tumeurs de la surrénale compliqué d'adipose et d'hypertrichose, une nouvelle catégorie de troubles dystrophiques avait été étudié sur les sujets porteurs des tumeurs des capsules surrénales et des travaux plus intéressants ont été faits par Apert en 1910, par Galais en 1912, dans sa thèse sur le syndrome génito-surrénal ; étude reprise ensuite par Alcaÿ dans sa thèse de 1921, à Montpellier, et que les données actuelles sur les tumeurs et le syndrome épiphysaire ont remis en question.

C'est la date de l'apparition de la tumeur qui règle le tableau clinique plus que les caractères spéciaux de cette tumeur. Il semble bien d'après les auteurs que, maligne ou bénigne, la tumeur doive intéresser uniquement la cortico-surrénale pour donner ces troubles dystrophiques :

1° Si la tumeur apparaît dans la période embryonnaire la maladie se caractérise par le *pseudo-hermaphrodisme* et la malformation porte dans ces cas sur les organes génitaux donnant très fréquemment l'illusion du sexe mâle. Les caractères sexuels secondaires sont nettement masculins (Gallais). Dans tous ces cas il s'agit plutôt de tumeurs bénignes que des véritables néoplasies ; c'est ce qui explique leur longue survie, mais les porteurs restent prédisposés aux

proliférations néoplasiques et il est fréquent de voir une tumeur maligne se développer aux dépens de ces malformations congénitales.

2° Si la tumeur surrénale est plus tardive et si elle se développe dans les premières années de la vie (entre trois et quatre ans par exemple) on voit apparaître une série de modifications différentes, suivant qu'il s'agit d'un garçon ou d'une fille.

S'il s'agit d'un garçon on observe un développement vicié dans deux sens : c'est tantôt le type de l'*obésité précoce*, tantôt le *type musculaire* ou l'*enfant hercule*. Dans les deux cas les caractères sexuels mâles sont très développés. L'*hypertrichose* à généralisation masculine est constante et parfois généralisée à tout le corps.

Suivant Gallais l'adiposité est prédominante au niveau du tronc, et peut respecter les membres.

Le type musculaire, c'est l'*enfant géant* de Willingham dont l'histoire est bien connue. Il s'agit là d'un enfant né en 1741, pesant quatre stones, deux livres à l'âge de trois ans ; ses organes génitaux étaient complètement développés, et il portait une toison de poils à la face et au pubis. Il pouvait manier facilement un marteau de forgeron du poids de 17 livres, et il jetait à terre, en les prenant à bras-le-corps, les enfants de huit à dix ans. Il mourut tuberculeux à six ans (Thèse de Gallais).

Chez les petites filles (de trois à quatre ans) les troubles consistent presque uniquement en *développement précoce avec adipose*, l'*hypertrichose* et l'*exis-*

tence d'une tumeur lombaire. Cette hypertrichose à localisation spéciale a été décrite par Guthrie sous le nom d'hirsutisme. Elle peut rester isolée ou s'associer à des modifications des organes génitaux externes : l'hypertrophie clitoridienne.

3° Un troisième cas particulièrement intéressant est celui qui se produit lorsque le sujet reste normal pendant la première enfance, la néoformation se développe aux environs de l'époque de la puberté. Alors on voit surtout chez les femmes éclater un syndrome caractéristique avec une évolution en deux phases.

Dans la première de ces deux phases, on observe les faits suivants :

Si la malade était réglée c'est *l'aménorrhée*, avec nausée et vomissements quelquefois qui s'installe avec le développement de tissus adipeux. Ces troubles de la menstruation peuvent exister seuls ou prédominer à tel point que Gallais en a fait une forme spéciale : la *forme menstruelle* de ces syndromes génito-surrénaux. Mais en règle générale il existe, en outre, des signes *d'hypersthénie*, développement exagéré des muscles et de leur force. La femme quitte ses travaux habituels, ne s'occupant que des travaux plus ou moins pénibles, son caractère change souvent, elle devient autoritaire, des troubles mentaux peuvent s'observer à cette période. On voit apparaître à cette époque le développement progressif d'une hypertrichose à généralisation masculine, qu'on doit distinguer du virilisme pileux simple apparaissant chez une femme de 25 à 30 ans sans aucune autre manifes-

tation pathologique, ou chez une femme en ménopause, ou une femme enceinte.

L'évolution de cette première période suivant Gallais dure plusieurs mois.

Dans la seconde phase *l'amaigrissement et les vergetures*, surtout abdominales, apparaissent. *L'asthénie* avec les douleurs lombaires se montre également. Les généralisations se déclarent et la cachexie terminale ne tarde pas à faire son apparition.

Chez les hommes, à la même époque on observe des phénomènes de même ordre. Alors que chez la femme à la maturité féminine s'ajoute celui de la virilité, chez l'homme celle-ci s'accroît encore; et en dehors de l'adiposité, c'est *l'hypersthénie* générale qui est assez fréquente dans la première phase, comme chez la femme.

Il est intéressant de remarquer que ces formes dystrophiques de syndrome génito-surrénal décrit par Gallais correspondent non seulement à des modifications structurales de la surrénale, mais encore d'altération des glandes génitales. Les altérations de la surrénale sont toujours constituées au dépend de la corticale. C'est pourquoi dans ces cas il s'agit presque d'une forme anatomo-clinique. Il existe certainement des relations entre l'évolution des lésions sur les deux organes, la néoplasie de l'un amenant l'atrophie de l'autre et il est intéressant de constater que ce balancement se fait dans des organes ayant de grandes affinités histologiques et embryologiques. Mais nous devons dire que les tumeurs de la cortico-surrénale proprement dite n'ont pas le monopole de

ce syndrome : toute humeur développée au dépend d'un vestige aberrant de la corticale est capable de le reproduire.

II. — *Formes cliniques sans symptomatologie endocrinienne.*

Les formes que nous venons de décrire ne sont pas les formes les plus fréquentes. Nombreuses sont les observations où les tumeurs surrénales n'ont pas eu de manifestation clinique. Et dans la littérature médicale il est facile de trouver des cas où la tumeur surrénale fut une surprise d'autopsie.

D'autres fois, au contraire, la symptomatologie n'a absolument aucun caractère endocrinien. Elle peut être fournie par deux ordres de faits différents.

1° D'une part, par les troubles dus à la présence de cette tumeur cancéreuse abdominale.

2° D'autre part, par les troubles dus aux métastases de cette tumeur.

A. — FORMES CLINIQUES DUES A LA TUMEUR NÉOPLASIQUE ABDOMINALE

Le début est en général insidieux. Parfois ce sont des troubles digestifs ou une douleur vague à la région lombaire qui ouvrent la scène, puis peu à peu la symptomatologie se précise et se complète.

L'anémie parfois est très accentuée et elle a frappé des auteurs comme Brooke, Marks.

L'appétit est souvent bien conservé, du moins au début de la maladie. Mais un certain nombre de malades perdent rapidement leur appétit et l'inappétence hâte la cachexie surtout chez les malades qui présentent des vomissements et de la diarrhée.

Les vomissements sont assez fréquents. Si le pylore est comprimé par le néoplasme ils ont le caractère des vomissements de la sténose pylorique ; parfois ils sont incoercibles, sans effort. Ils ont une réelle valeur pour Ogle.

Les troubles intestinaux ne sont pas constants et n'ont rien de caractéristique. La diarrhée et la constipation ayant été également constatées les crises diarrhéiques prolongées peuvent avoir une certaine importance et Mayo et Robsay insistent sur la stéarrhée.

La dissociation du pouls et de la température que nous avons signalée précédemment s'observe également. Certains auteurs, notamment Robert, ont attiré l'attention sur *l'hypothermie* et le malade de Gawardias avait 37° de température, celui d'Izraël avait même 31°.

A une période plus avancée de la maladie on peut voir des *œdèmes*, de *l'ascite* et la *circulation complémentaire*. Cooper donne à la circulation complémentaire quelques caractères spéciaux. La tumeur de la surrénale droite, à cause de la proximité de la veine cave inférieure, la comprime rapidement. Les autres tumeurs non médianes de l'abdomen comprimeraient les veines latérales de l'abdomen et sans entrer dans la pathogénie il en conclut que dans le cas de la

tumeur surrénale la circulation dans les veines superficielles se fera de bas en haut et en sens contraire dans les autres cas.

Mais aucun des signes précédents n'est pathognomonique des tumeurs surrénales.

Les *douleurs* nous paraissent plus caractéristiques, nous les trouvons dans la plupart des observations, elles sont d'ailleurs à rapprocher des douleurs constatées au cours de la maladie d'Addison. Ces douleurs sont localisées dans la région lombaire d'intensité variable pouvant simuler le lombago ou la névralgie intercostale. De leur siège lombaire ces douleurs s'irradient vers le thorax ou l'épaule correspondante, vers l'épigastre, ou plus rarement vers la région inguinale. Elles sont souvent exagérées par la pression au niveau de la tumeur, par la respiration ou par l'inclinaison du corps du côté malade.

Parfois toute la symptomatologie se borne là et à aucun moment on ne peut constater la présence d'une *tumeur abdominale*. Parfois, au contraire, le néoplasme devient perceptible à la palpation et cette constatation est d'une grande importance pour le diagnostic.

Il est rare que la tumeur soit suffisamment importante, pour déterminer une déformation marquée de l'abdomen. Cependant dans quelques cas exceptionnels par son développement exagéré elle élargit la base du thorax, ou détermine une saillie à la région lombaire, ou l'hypocondre.

Si l'inspection donne rarement des renseignements, la palpation, au contraire, est bien plus intéressante

à retenir. Pour Izraël la tumeur peut se présenter sous trois formes : si elle est logée sous le rebord des côtes on peut croire à des tumeurs cystiques ou hépatiques. Elle peut occuper la place habituelle des tumeurs du rein, mais pourtant dans ce cas le contact lombaire est moins net. Dans les cas rares la tumeur peut être sentie au-dessus du rein qui n'a changé ni de volume, ni de place, et quand on peut constater le sillon qui sépare le rein de la tumeur susjacent le diagnostic dans ce cas est très facile (Cohn). Un point intéressant dans la palpation c'est que la tumeur ne suit pas les mouvements du diaphragme, elle reste immobile dans les mouvements respiratoires.

Le volume de la tumeur est variable : elle peut atteindre le volume de la tête d'un enfant, elle est lisse ou bosselée, de consistance dure au début, se ramollissant plus tard. Elle peut devenir fluctuante, ou même se présenter comme une tumeur pulsatile (dans certaines observations).

Par son développement progressif elle peut abaisser le rein et le luxer de sa loge lombaire. Comme elle est rétropéritonéale elle refoule l'intestin et les autres organes en avant. Cooper a voulu donner un certain nombre de symptômes caractéristiques de tumeurs de la surrénale. A gauche, il faudra aider la palpation des conditions suivantes : la rate située à gauche de l'estomac, les splénomégalias néoplasiques ou autres refouleront l'estomac vers la droite. La capsule surrénale gauche située, elle, derrière l'estomac, le refoulera non dans le sens latéral, mais dans le sens postéro-anérieur au cours de ses hypertrophies.

De même dans les splénomégalias la pointe du cœur bat en dedans de son siège normal, dans le cas de tumeur surrénale elle serait rejetée en dehors. Mais ces déplacements sont souvent plus théoriques que cliniques.

La percussion n'indique pas toujours de la matité, car en avant d'elle les anses intestinales viennent souvent masquer cette modification de la sonorité. Il faudra des tumeurs volumineuses pour que ce mode d'exploration donne quelques renseignements ; mais l'absence de matité alors que la palpation donne la tumeur lombaire servira au diagnostic des tumeurs viscérales plus antérieures.

La radioscopie est souvent sans résultat, elle ne rend de service que dans quelques cas rares, lorsque la tumeur est particulièrement dense ou est le siège d'infiltration calcaire. Elle peut également déceler certaines modifications dans le fonctionnement ou dans l'aspect du diaphragme, plus ou moins irrégulièrement bosselé et refoulé par la tumeur.

Bien que le fait ait été signalé par les auteurs, il est rare de voir la compression du pylore, la tumeur amenant ainsi une sténose pylorique. Robert cite dans sa thèse un cas avec ictère dû à une compression des voies biliaires.

Il est intéressant de signaler, malgré la proximité immédiate du rein et de la capsule, la rareté relative (Stevens donne le chiffre de 16 sur 74 cas) des lésions du rein et de l'envahissement par la tumeur comme si la capsule fibreuse était une défense longtemps victorieuse du parenchyme rénal. Son envahis-

sement sera vite dénoncé par les hématuries, par l'examen des urines séparées. Mais il faut savoir que les auteurs ont signalé des hématuries dans les tumeurs de la surrénale sans que le rein correspondant soit envahi par la tumeur.

B. — FORMES CLINIQUES RÉGLÉES PAR LES MÉTASTASES
CANCÉREUSES

Dans cette forme la symptomatologie est totalement déficiente, non seulement au point de vue glandulaire, mais encore au point de vue tumeur abdominale, et ce qui frappe surtout c'est la *rapidité de l'évolution* clinique et la présence des *métastases* précoces qui individualisent cette forme clinique. Disons de suite qu'il s'agit plutôt dans ses formes avec métastases de jeunes sujets et de tumeurs de la corticale.

D'après W.-E. Stevens, sur 74 cas qu'il a pu réunir il a trouvé dans 27 cas des métastases hépatiques, 14 cas des métastases pulmonaires, 11 cas des métastases crâniennes, 9 fois la surrénale opposée, 7 fois le péritoine ; les ganglions lymphatiques, aortiques, bronchiques et mésentériques 14 fois. Pancréas, cœur, médiastin et les côtes 3 fois. La rate, l'intestin et le diaphragme 2 fois, ovaires 1 fois.

La symptomatologie de ces métastases n'apporte rien de particulier : c'est celle de toutes les métastases néoplasiques.

Les généralisations au foie, comme nous venons de le voir dans la statistique précédente, sont fré-

quentes et donnent à la palpation l'aspect de foie marronné.

Les métastases pulmonaires n'ont pas une symptomatologie spéciale et se manifestent souvent par des points de côté et des symptômes douloureux subjectifs. Il n'y a généralement pas de signes physiques à l'examen des poumons et pour qu'on puisse les constater il faut des grosses lésions ou une infiltration telle que celle du cas de Mouisset et Chalier qui ont cru à la tuberculose pulmonaire. La granulie cancéreuse explique la dyspnée quelquefois très intense.

La présence de la pleurésie hémorragique oriente vers le diagnostic de cancer. Elle a son évolution habituelle : l'épanchement se reforme rapidement après les thoracentèses au cours de la ponction on a l'impression d'une coque pleurale épaisse.

Les ganglions mésentériques, médiastinaux et cervicaux sont rapidement envahis et ils n'ont qu'un intérêt au point de vue diagnostic. C'est qu'une biopsie pratiquée sur l'un des ganglions cervicaux permettra facilement de voir leur origine épithéliomateuse. Leur hypertrophie par compression des organes voisins conserve la symptomatologie habituelle (la compression des récurrents par exemple produisant les troubles classiques de la voix).

Les thromboses de la veine cave inférieure ou les lésions de voisinage avec bourgeons néoplasiques dans la lumière sont assez fréquentes. Pilliet a rapporté un cas de sarcome avec propagation à la veine cave inférieure à l'oreillette droite avec thrombose des veines sushépatiques, apoplexie du foie. Les phlé-

biles sont assez fréquentes, leur symptomatologie n'a rien de particulier et notre observation montre bien qu'elles n'orientent pas le diagnostic.

Il est intéressant de rappeler que les métastases cutanées peuvent se voir dans certains cas, tel le cas de Chailloux où une amputation du pied fut nécessaire.

Les métastases osseuses ne sont pas rares, celles de la boîte crânienne, comme dans l'observation de Mouisset et Chaliier sont assez fréquentes et pour certains auteurs, notamment Carter, la localisation à l'orbite s'observe souvent.

Il semble aussi que la fréquence des généralisations cérébrales est assez grande et si W.-E. Stevens ne donne que 7 %, c'est déjà un taux assez considérable. Devic et Dechaume en ont décrit récemment deux cas. Dans le premier cas, notre observation I, la symptomatologie a un moment donné était presque uniquement cérébrale avec l'allure clinique des tumeurs secondaires sans grande hypertension. Le deuxième cas se rapporte à un malade qui a eu pour toute symptomatologie des crises d'épilepsie jaksonienne. Il fut opéré et mourut peu après l'intervention. L'autopsie montra un cancer des surrénales avec généralisations pulmonaires et cérébrales. On conçoit que dans ces cas le diagnostic en soit particulièrement difficile et un point est particulièrement intéressant : le contraste qu'il y a parfois entre le peu d'intensité des signes cérébraux et la grande étendue des métastases dans la substance cérébrale.

Avant de terminer ce chapitre nous rappelons qu'en dehors de ces symptômes cérébraux dus aux métastases cancéreuses certains auteurs, et notamment Gallais ont décrit des troubles psychiques qui sont peut-être à rapprocher des troubles décrits dans les cas d'insuffisance surrénale ; après Apert, Arnold Petit les a bien étudié dans sa thèse (*Cerveau et appareil surrénal*, Montpellier, 1911 et 1912).

En somme, d'après l'étude de ces formes cliniques, on voit qu'en dehors des tumeurs embryonnaires qui peuvent rester longtemps latentes ne donnant comme toute manifestation que les symptômes du pseudo-hermaphrodisme, dans tous les cas de tumeurs malignes l'évolution est assez rapide dès l'apparition des premiers symptômes cliniques. Dans certains cas de virilisme surrénal elle dure un à deux ans avec quelques mois à peine de cachexie.

Elle ne dépasse pas quelques mois dans les formes avec métastases qui s'accompagnent souvent d'une augmentation de température du fait de l'évolution rapide, à cause des complications que chaque métastase peut amener. La tumeur elle-même n'a jamais le temps de donner les signes cliniques.

Dans les autres formes elle est plus lente et aboutit généralement à une cachexie ou à des complications intercurrentes pouvant se terminer d'ailleurs brutalement, mais exceptionnellment par un syndrome d'in-

suffisance surrénale aiguë, ce qui reste de la surrénale normale ayant été lésé par une infection surajoutée.

La plupart du temps le pronostic est fatal à plus ou moins longue échéance, car lorsque débute l'évolution clinique le cancer est déjà suffisamment développé pour qu'une intervention soit impossible. Il est des cas plus favorables où la symptomatologie étant plus précoce, suffisamment précoce, pour qu'une intervention puisse être pratiquée, la tumeur est encore à ce moment pour ainsi dire encapsulée et Hartemann et Lecène, Mauclaire citent quelques cas de guérison malheureusement temporaires. Mais, malgré tout, les résultats peu encourageants ne doivent pas faire rejeter toute possibilité d'intervention, car dans les cas de diagnostic précoce on peut garder l'espoir d'une tumeur plus ou moins localisée et extirpable par un traitement chirurgical combiné ou non à la radiothérapie. C'est là la seule chance de survie que peut avoir le malade, porteur de ce néoplasme, dont l'évolution fatale est inévitable.

CHAPITRE IV

Observations et Discussion.

Pour illustrer ces formes cliniques nous résumerons deux cas inédits de forme avec symptomatologie uniquement métastatique.

OBSERVATION I

(Inédite. Clinique de M. le Professeur Roque)

P.... Noël, 35 ans, coupeur de vêtements.

Premier séjour, clinique de M. le Professeur Roque, du 21 octobre 1921 au 31 octobre 1921.

Entre pour œdème du membre supérieur gauche. Pas d'antécédents héréditaires. Bonne santé antérieure. Il a fait la guerre, une partie en Orient, pas de paludisme. Grippe en 1918 ; pas d'alcoolisme, pas de tuberculose, nie la spécificité; marié, il a un seul enfant bien portant.

Début de l'affection actuelle il y a huit jours, le 18 octobre par des céphalées ; le malade s'est alité. Le 20 octobre est apparu l'œdème du bras qui a rapidement intéressé tout le membre supérieur gauche jusqu'au cou.

A l'entrée, œdème du membre supérieur gauche, de la face latérale du cou jusqu'à l'angle de la mâchoire et sous le menton, jusqu'à la mastoïde en arrière, d'aspect ourlien. La peau

est légèrement violacée, il n'y a pas de modification de la température, à la pression godet peu persistant ; douleur à la pression le long du bord postérieur du sternocleido mastoïdien, dans le creux axillaire, à la face interne du bras, au pli du coude, en ces points on a l'impression d'un cordon induré, douloureux. La voix du malade est bitonale, ce changement date du début de l'œdème. A l'examen laryngoscopique (Dr Rendu) paralysie récurrentielle gauche ; corde vocale immobile sur la ligne médiane ; pas de lésions visibles des muqueuses nasales et pharyngo-laryngées. L'examen viscéral est normal ; cœur et poumons normaux ; tension 13/8 (RR) ; rien au tube digestif ; pas de sucre et d'albumine dans les urines ; température à l'entrée 38°2.

Le 22 octobre : œdème limité au bras et à la moitié gauche du cou ; nystagmus indiscutable ; pas de modification de l'ouïe ; pas de troubles de la vision ; aucun phénomène pouvant être attribué à une atteinte sympathique.

Le 26 octobre : La température a baissé régulièrement ; localement la rougeur est plus marquée ; sensation de la chaleur au niveau du pli du coude ; pas de fluctuation. L'œdème est très net au niveau du creux sus-claviculaire. Pour la première fois on remarque une ébauche de circulation complémentaire avec petites varicosités autour de l'épaule.

Le 25 octobre : Hémoculture du côté sain et du côté malade au-dessous de la veine thrombosée : deux cultures stériles.

Le 31 octobre : Grande amélioration, le malade bouge le bras sans douleur ; on sent encore les troncs superficiels en cordon au niveau du bras et de l'avant-bras ; on ne sent plus rien dans le creux axillaire ; l'œdème rétrocede ; à droite chaîne ganglionnaire carotidienne ; disparition du nystagmus. Le malade quitte le service.

Le 5 novembre : Le malade revient à la visite. Il n'est plus oppressé ; l'œdème du dos de la main a disparu, la voix est toujours bitonale ; la circulation complémentaire persiste avec un peu d'œdème sus-claviculaire.

2^e séjour, du 28 décembre 1921 au 15 février 1922.

Le malade revient dans le service pour des symptômes

cérébraux diffus sans signes cérébelleux nets, quoiqu'il ait des vertiges fréquents, et pour son aphonie.

Les accidents ont débuté deux jours après sa visite par des vomissements postprandium sans effort ni nausée ; le 8 au soir il s'alita, dès lors des vomissements impérieux se déclanchaient quand il essayait de s'asseoir dans son lit, vomissements diminués dans le décubitus dorsal, s'accompagnant de vertiges. En même temps apparut une asthénie de plus en plus marquée. Après quelques jours de vomissements fréquents précédés de hoquets accompagnés de nausées, le malade se sent mieux ; les vomissements deviennent plus rares mais bilieux, les vertiges persistent avec la céphalée.

A l'examen, il existe encore une légère dilatation veineuse sous la clavicule gauche, mais ce qui frappe c'est à droite des volumineuses masses ganglionnaires dans le creux sus-claviculaire le long de la chaîne carotidienne, ganglions du volume d'une grosse mandarine dure, indolore à la pression ; à gauche, au niveau du ganglion de Troisier, une grosse masse dans l'angle antéro-interne du creux sus-claviculaire, adénopathie légère du creux axillaire ; pas d'adénopathie inguinale. La rate n'est pas perçue, le foie ne déborde pas les fausses côtes ; l'abdomen est souple, les vergétures marquent bien l'amaigrissement considérable que le malade évalue à 20 kgr depuis le début de la maladie ; la force musculaire est généralement diminuée et le malade dit avoir des vertiges qui ne sont peut-être pas véritables, mais sous la dépendance de l'asthénie. Les réflexes rotuliens sont normaux ; les pupilles égales, régulières, réagissant aux deux modes ; la voix est bitonale ; aucun signe clinique d'anévrisme aortique ; cœur normal, tension 12,5/7 ; noter la température au voisinage de 38° le soir de l'entrée.

Le 30 décembre : Examen du fond de l'œil (service du Professeur Rollet), œdème de la papille bilatérale.

Le 31 décembre : Examen du sang : Wassermann négatif ; G. B. 12.000 ; G. R. 8.400.000 ; poly. neutro 64 %, éosino 12 %, baso 2 %, lympho 6 %, grands mono. 10 %, transition 6 %.

Examen oto-laryngoscopique : Paralyse récurrentielle bilatérale, les deux cordes vocales sont immobiles en posi-

tion cadavériques écartées de 3 à 4 mm. Au niveau de la commissure interaryténoïdienne. Aux oreilles, tympan normal, pas de traces d'anciennes supurations, pas d'inflammation acétuelle. Epreuve de Barany : le nystagmus calorique, après lavage à l'eau froide, apparaît dans un délai normal et de durée normale.

Le 1^{er} janvier 1922 : Douleur dans le couloir ischio-trochantérien gauche sans autre signe de sciatique.

Le 2 janvier 1922 : Deux phénomènes sont frappants : c'est la voix non plus bitonale mais éteinte avec dyspnée à la fin de la plus petite phrase ; c'est l'amaigrissement extrême et rapide.

La radioscopie, pénible, montre une aorte un peu large, mais seule la partie inférieure de l'espace clair postérieur est obscure. Pas de signes objectifs cérébraux ou cérébelleux.

Ponction lombaire, liquide limpide, eau de roche sous tension de 25 cm. Claude (couché, pas de lymphocytose, 1 par bande).

Le 3 janvier 1922 : Amélioration nette, le malade s'assoit sans vomir. Pas de signe de compression à l'auscultation du poulmon. Pas de cyanose, pas d'aspect érythémique malgré le nombre de globules rouges.

Le 4 janvier 1922 : Le Docteur Favre voit le malade. Il est frappé par la dureté des masses ganglionnaires du cou. L'hypothèse de maladie Hodkin est abandonnée. Malgré le Wassermann, la syphilis reste possible. Traitement d'épreuve.

Le 6 janvier 1922 : Biopsie d'un ganglion. (MM. Durand, Favre.)

Le 7 janvier 1922 : G. R. 6.200.000, hémoglobine 125 %, valeur globulaire 1, viscosité 4,6 (forte).

Le 30 janvier 1922 : Depuis quelques jours amélioration fonctionnelle nette et incontestable, le malade marche sans canne et traverse la salle. Malgré cela on note un peu de titubation avec tendance à tomber d'un côté ou de l'autre. Le malade n'a pourtant reçu qu'un cyanure et 12 biiodures. En réalité, l'amélioration a commencé après la ponction lombaire, quatre jours avant le premier biiodure, ce jour-là le malade est resté assis pour l'examen laryngoscopique.

Le 31 janvier 1922 : Injection de néo 0,15. Examen laryngoscopique (D^r Rendu); parésie recurrentielle bilatérale ; dans les violents efforts de phonation on voit les cordes vocales se déplacer légèrement, mais sans arriver à s'affronter.

Le 1^{er} février 1922 : A 10 heures, hier, injection de néo sans incident. Dans l'après-midi, le malade remarque que la jambe gauche est plus volumineuse; dans la nuit il en souffre, il se plaint de douleurs violentes dans la région lombaire et dans le membre inférieur gauche. De plus l'état général est grave, le malade est pâle, peut-être légèrement subictérique, le pouls est petit, filant à 132 avec une température à 38°3, pas de dyspnée, pas de cyanose.

Le 4 février 1922 : L'état général s'est amélioré, mais le pouls reste à 120 ; l'œdème de la jambe n'a pas diminué ; à signaler un hoquet persistant qui a débuté quelques heures après l'œdème de la jambe. Le néo n'a pas été continué.

Le 10 février 1922 : Après examen de la biopsie, il s'agit d'un envahissement épithéliomateux des ganglions.

Le 12 février 1922 : Ce jour, à midi, le malade a été mobilisé légèrement pour changer de gouttière. L'état général est stationnaire ; localement l'œdème n'a pas diminué. Depuis hier, le malade se plaint de gêne dans la gorge, il serait gêné pour respirer, mais il n'y a aucun signe de sténose laryngée. A 13 h. 30, alors que le changement de gouttière était terminé depuis 1 h. 1/2 sans incident, le malade s'est senti fatigué, comme s'il allait s'évanouir, ses membres se sont cyanosés, peu à peu sans présenter d'agitation, sans dyspnée plus violente, il est mort doucement.

A l'autopsie, le 15 février 1922 :

A l'ouverture du thorax, épanchement hémorragique (300 gr.) à droite, à gauche petit épanchement moins fortement hémorragique (200 gr.) ; pas d'adhérences, mais ce qui frappe de deux côtés et d'une façon plus intense à droite, c'est le semis de petites granulations confluentes par endroits sur les deux feuillets pleuraux. Le poumon gauche présente à sa surface deux bases d'infarctus à centre grisâtre à périphérie limitée par une bande noirâtre ; à la coupe d'ailleurs on retrouve la section de ces deux infarctus dont le plus gros

a le volume d'une mandarine ; la coupe de ce poumon nous montre également un semis de granulations ressemblant à de la granulie tuberculeuse ; on ne trouve pas ailleurs aucun tubercule caséifié ou sclérosé. Le poumon droit présente à la coupe le même semis de granulation sans infarctus. Le péricarde contient un peu de liquide citrin et le feuillet viscéral épaissi est recouvert de granulations volumineuses et confluentes ; le cœur (250 gr.) est de consistance ferme à la coupe ; le myocarde paraît normal, il n'y a pas de lésions valvulaires.

De chaque côté de la trachée jusqu'au larynx gros ganglions entourés d'une gangue fibreuse dans laquelle les deux récurrents, particulièrement le gauche, sont emprisonnés.

A l'ouverture de l'abdomen, pas de liquide, mais de suite on remarque sur le bord antérieur du foie un petit nodule superficiel de la taille d'une noisette, manifestement cancéreux ; on en retrouve deux autres plus petits sur la face convexe, un autre sur la face inférieure du foie, qui pèse 1.700 gr., est d'aspect normal et ne contient pas d'autres nodules que ces nodules superficiels. Les anses intestinales sont libres et paraissent normales.

Après éviscération : dans les régions périrénales l'atmosphère celluleuse dense et au-dessus de chacun des deux reins on trouve une tumeur du volume d'une orange. A la coupe ces deux masses sont identiques : 1° à la partie inférieure le rein peut être un peu gros, congestionné et se décortiquant bien ; 2° à la partie supérieure séparée du rein par du tissu fibreux une masse jaune claire, à contours irréguliers, ferme sous le doigt à la périphérie de laquelle on retrouve quelques vestiges de substance paraissant de la surrénale normale ; 3° le tout : tumeur surrénale et rein est enfermé dans une atmosphère fibro-conjonctive dense.

La rate paraît normale. L'examen du tube digestif ne décèle rien d'anormal. On trouve un caillot fortement adhérent dans la veine iliaque gauche.

A l'ouverture du crâne, après incision de la dure-mère, l'hémisphère droit paraît comprimé, les circonvolutions sont aplaties. Il n'y a pas trace d'inflammation méningée. Il ne

s'écoule pas de liquide sous tension. L'encéphale est enlevé de la boîte crânienne qui apparaît normale sur sa face interne.

Des coupes pratiquées permettent de voir :

1° Dans le cervelet au niveau de l'hémisphère gauche deux nodules du volume d'une noisette à peu de distance de la surface à contours bien limités, à contenu de couleur jaune verdâtre plus ou moins déliquescent. Au niveau de l'hémisphère droit on voit un nodule à contour un peu moins net de couleur un peu plus foncée, de consistance plus ferme, il paraît situé plus profondément. Il s'agit sans aucun doute de noyaux de généralisations cancéreuses.

2° Dans le cerveau : L'hémisphère gauche présente un seul noyau du volume d'une grosse noisette à contour assez bien délimité à centre déliquescent de couleur jaune verdâtre situé en pleine substance blanche à la pointe du noyau caudé qu'il paraît bien envahir un peu. L'hémisphère droit montre dans le lobe occipital deux noyaux de généralisation ayant les mêmes caractères, l'un du volume d'un marron entre les deux cornes du ventricule refoulant la paroi ventriculaire ; l'autre plus petit au niveau du lobe frontal en pleine substance blanche.

Examen histologique. (Laboratoire de la Clinique n° 16.)

Plusieurs fragments colorés à l'hématéine-éosine-safran, après inclusion à la paraffine.

1° Un fragment de surrénale droite. A l'examen rapide topographique la coupe intéresse une région de la surrénale encore normale puis apparaissent des nodules cancéreux disséminés dans le parenchyme, plus loin il ne reste plus que des formations néoplasiques qui, peu à peu, se nécrosent ; à l'autre extrémité de la préparation il ne reste plus que des zones nécrosées.

Nous étudierons d'abord les caractères de la portion non néoplasique de l'organe. La capsule fibreuse de la glande est assez fortement épaissie ; il existe non seulement des embolus lymphatiques cancéreux, mais encore la lumière des petits vaisseaux sanguins renferme des éléments néoplasiques. Nous n'avons pas trouvé de substance médullaire ni

rencontré de cellules en ayant les caractères histologiques. Un point intéressant est le remaniement de la corticale ou la zone glomérulaire se reconnaît facilement, mais les autres zones sont profondément modifiées ; on ne reconnaît plus que quelques travées régulières de la fasciculée. Un œdème interstitiel vient encore dissocier le tissu non-cancéreux. Nous sommes pas frappés de la rareté de l'aspect spongiocytaire, par l'aspect indifférencié. Ce qu'on voit surtout au point de vue histologique, ce sont des cellules à protoplasma acidophile, granuleux, légèrement vacuolaire parfois (dissolution des graisses par l'inclusion) ; le noyau est rond, régulier, avec une membrane périnucléaire nette, une chromatine régulière et peu abondante, un ou deux gros nucléoles.

Au point de vue cytologique, les cellules néoplasiques ont un protoplasma faiblement acidophile avec parfois des petites vacuoles, la limite cellulaire est peu nette, le noyau a l'aspect fripé, déchiqueté, avec des incisures ici en haricot, là muriforme ; ces noyaux de toutes dimensions ont peu de chromatine, un ou deux nucléoles.

La transition entre le tissu sain et la tumeur se fait de deux façons (fig. 1) : par endroit le néoplasme refoule, comprime ou dissocie les travées de tissu normal ; par ailleurs, au contraire, on voit nettement les stades de transition entre les cellules de la corticale et les éléments néoplasiques ; en cherchant dans certains îlots isolés du néoplasma on voit en un point de la périphérie des éléments cellulaires ayant les caractères histologiques décrits plus haut comme propres aux cellules de la corticale, se modifier et dans l'élément immédiatement voisin, ce sont les caractères du noyau, les modifications protoplasmiques qui nous montrent que nous avons affaire aux cellules néoplasiques du nodule cancéreux.

En plein foyer néoplasique le stroma se présente sous la forme de grosses travées assez denses, peu vascularisées, d'où partent des travées secondaires limitant des alvéoles ou cavités plus ou moins régulières que cloisonnent des trabécules de troisième ordre ; parfois, le stroma est bien nucléé, plus vascularisé par de nombreux capillaires, d'aspect œdémateux ; près des parties nécrosées, les vaisseaux aplatis ont

FIG. I.

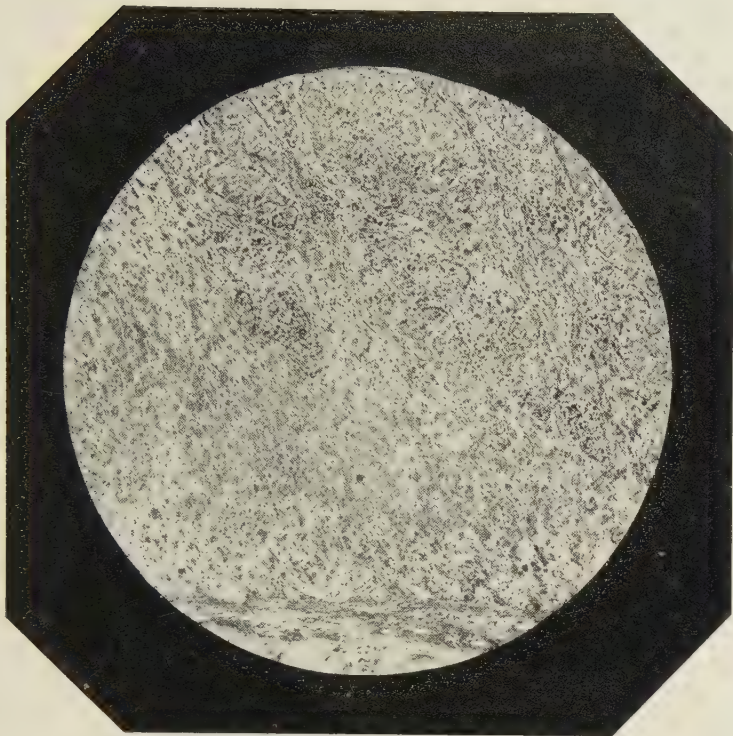
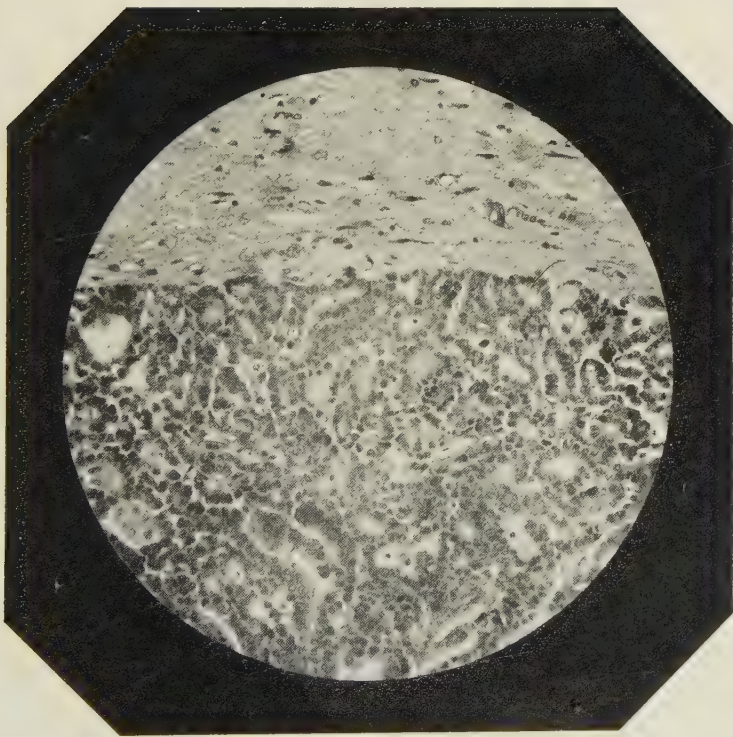


FIG. II.



presque disparu. Les éléments néoplasiques se disposent de deux manières : ici, en tubes vides, sortent des tubes glandulaires avec lumière ; la paroi du tube est constituée par une seule couche de cellules épithéliales d'aspect assez régulier en palissades disposées en une seule assise sur une couche conjonctive ; dans la lumière tombent parfois des cellules acidophiles, ce sont des cellules nécrosées. Dans quelques-uns de ces tubes néoplasiques on est frappé à la périphérie du tube pseudo-glandulaire par la présence de cellules plus foncées à noyau plus chromatique, à protoplasma peu abondant, on croirait presque à des cellules endothéliales d'une paroi vasculaire ou lymphatique ; il n'en est rien, ce sont d'autres aspect de cellules néoplasiques. Là, les cellules néoplasiques se groupent en une grande plage, où elles sont réunies sans ordre, leurs caractères peuvent se modifier, mais on trouve cependant un certain nombre d'entre elles avec un protoplasma vacuolaire rappelant d'assez loin d'ailleurs les cellules de la corticale et l'aspect spongiocytaire. Les figures de kariokinèse sont assez rares, ce sont des figures de division directe, qui dominent de beaucoup, ceci impliquant une rapidité considérable de l'évolution.

En se rapprochant des portions nécrosées le stroma disparaît plus ou moins, la texture alvéolaire disparaît, et l'on voit des grandes masses acidophiles parsemées de débris nucléolaires.

Nous avons noté en un point de la partie néoplasique la présence d'éléments nerveux, la section d'un petit filet nerveux plus ou moins dissocié par des éléments néoplasiques qui l'infiltrant.

2. Un fragment de surrenale gauche présente les mêmes caractères, mais les éléments cellulaires non-néoplasiques sont beaucoup moins nombreux.

3. Un fragment de noyau hépatique nous montre dans un foie d'aspect normal sans dégénérescence graisseuse, sans cirrhosé, sans inflammation avec des petites embolies dans les espaces portes, un nodule néoplasique dissociant ou refoulant les travées hépatiques. Il est constitué par des élé-

ments néoplasiques de même caractère que précédemment groupés en pseudo-tubes glandulaires.

4. Un fragment de péricarde et myocarde sous-jacent nous montre bien l'origine néoplasique des granulations péricardiques. Les éléments néoplasiques ont les mêmes caractères, ils sont plus tassés qu'ailleurs. Il existe des embolies vasculaires et l'on voit même des petites travées néoplasiques infiltrant le tissu conjonctif entre les fibres musculaires, qu'elles détruisent plus ou moins.

5. Un fragment de poumon sous-pleural nous montre également l'origine néoplasique des granulations. Le nodule pulmonaire formé d'éléments analogues aux précédents, groupés en tubes à lumière plus ou moins grande, fait disparaître le parenchyme pulmonaire. Certaines alvéoles sont complètement comblées de cellules néoplasiques entraînées dans la charpente interalvéolaire. Il existe autour du nodule des lésions pneumoniques plus ou moins intenses.

6. Un fragment du noyau cérébral (fig. 2) nous permet probablement de constater la forme originelle du néoplasme. Les formations cancéreuses se présentent en tubes plus ou moins réguliers en alvéoles à contours polygonaux limités par une seule assise des cellules régulières. Il existe en certains points de petits axes conjonctifs vasculaires donnant presque une allure papillomateuse ; dans les lumières nombreuses cellules acidophiles. Ces formations néoplasiques refoulent la substance nerveuse en la détruisant et l'on note tous les signes d'une désagrégation des éléments nerveux voisins. A signaler une légère réaction inflammatoire piémérienne.

7. Un noyau cérébelleux développé dans une foliole a même aspect.

Un point d'histologie pathologique que nous signalons, pour y revenir plus tard d'une façon plus complète, c'est la présence dans les métastases du péricarde, du poumon de formations arrondies, stratifiées, paraissant évoluer en deux stades un premier d'agglomération d'éléments cellulaires avec dégénérescence acidophile au centre ; un deuxième stade où apparaissent des stratifications qui font ressembler ces pro-

ductions aux corps amylacés prestatiques. D'ailleurs elles ont les réactions de l'amyloïde au moins à certains stades.

Il s'agit, en résumé :

1° *Cliniquement*, d'un malade de 35 ans ayant eu comme première maladie, le 1^{er} octobre 1921, une phlébite du tronc jugulo-sous-clavier gauche avec paralysie récurrentielle gauche. On pense à une origine infectieuse, ce que l'hémoculture démontre inexact. Deux faits étaient à retenir en dehors de signes précédents, le nystagmus et la chaîne jugulaire carotidienne droite. La phlébite disparaît, la paralysie reste. En fin décembre, le malade revient dans le service amaigri, avec une paralysie récurrentielle double des masses ganglionnaires cervicales bilatérales et des signes de tumeur cérébrale nets sans localisation. Des modifications de la formule sanguine font penser, diagnostic éliminé, à la maladie de Hodgkin : l'échec du traitement d'épreuve met de côté la spécificité ; une biopsie montre l'origine épithélio-mateuse. Nous n'avons pu trouver avant la mort l'origine de ce néoplasme, le malade a été emporté brusquement avec des troubles respiratoires au milieu de la fièvre.

Nous avons bien rattaché toutes ces manifestations à des métastases néoplasiques, mais rien ne pouvait nous orienter vers la surrénale si nous n'y pensions pas.

Pourtant, c'est bien le tableau clinique de la forme avec métastases évoluant en moins de quatre mois avec un amaigrissement marqué, une légère hyper-

thermie, l'apparition de signes cancéreux dus aux métastases, et l'absence de perception de la tumeur encore trop peu importante pour être perçue.

2° *Anatomiquement*, c'est un cancer bilatéral, respectant le rein avec ses métastases et ses phlébites classiques. *Histologiquement*, il s'agit, sans aucun doute d'un épithélioma de la corticale.

3° Au point de vue *pathogénique* : nous n'avons pas vu sur nos préparations de médullaire, mais il se peut qu'en d'autres points il en reste des éléments pouvant fonctionner suffisamment, sans donner les symptômes d'insuffisance surrénale.

Mais contre cette opinion nous pouvons dire que nous avons constaté des éléments nerveux altérés et que dans une glande envahie de telle façon par le cancer le fonctionnement normal doit être singulièrement troublé.

Enfin, avec de telles modifications dans la corticale, nous n'avons vu aucune modification dans le système pileux ou génital.

OBSERVATION II

(Inédite. Clinique de M. le Professeur ROQUE)

R... Marie, 27 ans, cultivatrice. Entrée le 19 octobre 1919, décédée le 27 octobre 1919.

Entre pour des douleurs lombaires ayant débuté il y a un mois et demi ; pour dyspnée et gros épanchement pleural diagnostiqué par la radioscopie. Pas d'antécédents héréditaires.

taires. On ne trouve pas des stigmates de tuberculose dans l'enfance, aucune maladie d'enfance, sauf il y a un an poussée de furonculose. La santé a été parfaite jusqu'à il y a un mois et demi ; la malade a ressenti une douleur lombaire, dont l'origine fut attribuée à une cause rénale ; la malade est alors traitée avec des cachets d'urotropine, qui n'arrêtent pas la douleur. Celle-ci a persisté, intense, continue à siège lombaire, avec irradiation scapulaire et parfois aussi irradiation dans la cuisse droite. Les urines étaient normales.

Des applications de Baume Beugué ne calment pas davantage la douleur, qui va en augmentant. La dyspnée apparaît progressivement avec une légère toux sèche ; jamais d'expectoration. Les douleurs deviennent très violentes. La malade va consulter le Docteur..... qui l'envoie d'urgence à l'hôpital.

A l'examen, le jour de l'entrée de la malade, les signes fonctionnels sont au maximum. Dyspnée avec cyanose, pouls à 160, respiration à 34 avec douleurs violentes à la base du thorax et dans la région lombaire. Les signes physiques sont ceux d'un grand épanchement pleural total. A droite : matité totale, abolition des vibrations et des murmures vésiculaires. Souffle pleurétique au niveau du tiers supérieur de l'omoplate. La pointe du cœur est dans l'aisselle, le foie est abaissé, dépasse de trois travers de doigt le rebord costal.

En présence d'un tel tableau, on fait à la porte une thoracentèse d'urgence qui retire 500 gr. d'un épanchement ayant les caractères microscopiques du sang pur. Après la thoracentèse la malade est soulagée mais les douleurs persistent et la matité reste totale. Le lendemain et les jours suivants devant l'intensité du tableau dyspnéique, il faut reponctionner. Chaque fois l'épanchement persiste avec ses caractères et son abondance. On a, en ponctionnant, l'impression de traverser une coque épaisse avant d'arriver au liquide.

La ponction soulage la malade : dyspnée diminuée, mais les douleurs restent très intenses, la matité reste totale, le foie et le cœur déplacés. On a ainsi retiré :

Le 19 (à la porte), 500 gr. de liquide rouge vif.

Le 20 (Saint-Roch), 800 gr. de liquide rouge vif.

Le 21 (St-Roch), 550 gr. de liquide rouge vif.

Le 23 (St-Roch), 600 gr. de liquide rouge vif.

A l'examen cytologique de cet épanchement pleural hémorragique, outre les éléments du sang normal, on trouve une surabondance évidente de lymphocytes. Pas de cellules néoplasiques ni endothéliales.

En résumé, il s'agit d'une pleurésie hémorragique qui présente les particularités suivantes : début il y a un mois par les douleurs lombaires, douleurs excessivement intenses ; épanchement extrêmement abondant avec les caractères de sang pur un peu brunâtre ; coque pleurale épaisse, matité sus et sous-claviculaire persistant malgré les ponctions qui n'amènent pas de soulagement.

L'âge de la malade serait en faveur de la nature bacillaire de l'épanchement, néanmoins les particularités ci-dessus, notamment l'intensité des douleurs, l'absence de soulagement et l'épaisse coque pleurale pouvant faire songer à une pleurésie néoplasique dont l'origine reste indéterminée.

Le 27 octobre 1919 : la malade, qui avait été ponctionnée presque quotidiennement, succombe.

Autopsie. — Plèvres : gauche intacte ; à droite la cavité pleurale contient une quantité considérable de liquide que l'on évacue (2 litres environ). Le poumon droit est ratatiné sur le hile et relié à la paroi thoracique postérieure par quelques adhérences. Après l'évacuation du liquide la plèvre apparaît recouverte d'exsudants hémorragiques abondants, surtout sur le feuillet viscéral et de nombreuses taches de bougie. Pas de lésions costales. Sur le diaphragme on remarque une masse dure bosselée, soudée ainsi à la paroi costale et qui constitue une zone néoplasique assez étendue. Il semble que le maximum des lésions pleurales siège à ce niveau.

Abdomen : pas d'ascite.

Tube digestif est normal. Le foie est volumineux, mais sans noyaux néoplasiques. La rate est assez grosse, sans lésions macroscopiques. Mais on découvre, accolée à la face postérieure du lobe droit du foie, une tumeur considérable d'une surface lisse assez régulièrement lobée et sans bosselures très marquées. Cette masse surmonte le rein droit, lequel est abaissé et en est séparé par un peu de tissu graisseux. Le rein

ne présente pas de lésions externes. Cette tumeur est assez difficile à disséquer des organes voisins. Elle adhère en haut au diaphragme, qui est infiltré de proche en proche et dont les lésions à ce niveau se cachent à la masse signalée à sa portion antérieure et à sa face pleurale. Elle adhère aussi à la face postérieure du lobe droit hépatique. Cependant, on finit par trouver un plan de clivage que l'on suit assez difficilement, le parenchyme hépatique se décollant assez mal sans être toutefois envahi par le néoplasme.

La surrénale droite est absente et comme la tumeur occupe sa place et ses rapports vis-à-vis du rein et du diaphragme on en fait un néoplasme de la glande surrénale.

La surrénale gauche est trouvée en position normale avec le rein gauche qui est sain. Mais la surrénale gauche adhère en dedans à de gros ganglions qui, à la coupe, apparaissent nettement envahis par le néoplasme et dont on a aussi de la peine à séparer l'aorte abdominale, qui repose dans une véritable gouttière constituée par des ganglions néoplasiques. Ces adénopathies occupent toute la chaîne préaortique et lombaire ; on les retrouve dans le thorax, où ils se prolongent avec des ganglions trachéobronchiques.

Appareil génital et ovaires normaux.

Poumons : Le poumon droit est envahi par les multiples noyaux néoplasiques. Il est envahi par de gros ganglions néoplasiques venus du hile. Il existe une poche dans toute la grande cavité pleurale qui est remplie de liquide hémorragique. Le poumon gauche présente lui aussi trois ou quatre gros ganglions hilaires cancéreux.

Cœur et péricarde normaux. Aorte normale. La crosse aortique forme avec la trachée et des ganglions trachéobronchiques néoplasiques un bloc volumineux, difficile à sculpter.

Examen histologique (Laboratoire de la Clinique n° 39) :

1° Fragment de tumeur surrénale droite. Nous voyons de suite qu'au point de vue cystologique les cellules néoplasiques ont les mêmes caractères que dans l'observation précédente (nous ne les décrivons pas de nouveau) ; les élé-

- ments normaux sont en petit nombre dans les portions examinées : il s'agit certainement des éléments corticaux, mais non spongiocytaires. Nous n'avons pas vu de médullaire.

Cependant, la différence avec la précédente observation réside surtout dans le mode de groupement des éléments néoplasiques qui ici sont organisés en nappe. Ces éléments pseudo-glandulaires sont peu nombreux. La tendance à la nécrose est considérable. Il y a de grandes plages acidophiles amorphes, parsemées de débris nucléaires. Le stroma est très peu abondant.

2° Un fragment du ganglion lombaire est tellement envahi par la tumeur, qu'on ne voit plus aucun point normal ; il n'y a que des éléments néoplasiques et de grandes nappes de nécrose.

3° Un fragment de nodule pulmonaire, nous montre également des éléments néoplasiques en plage plus ou moins nécrosées ; par endroits, on devine la charpente alvéolaire. La coupe faite au niveau d'une bronche la montre complètement oblitérée et dissociée dans toutes ses tuniques, par les cellules néoplasiques. Nous n'avons pas vu des formations amyloïdes.

4° Un fragment de plèvre diaphragmatique nous montre une plèvre fortement épaissie, envahie par des éléments néoplasiques. Cette plèvre est très vascularisée et, à sa surface, il existe un abondant dépôt fibrineux, semé de globules rouges.

En profondeur, les éléments néoplasiques infiltrent les fibres musculaires du diaphragme.

En résumé : 1° Cliniquement une malade de 27 ans, sans antécédents bacillaires, présente des douleurs lombaires violentes, un épanchement pleural hémorragique qui a tous les caractères d'un épanchement cancéreux. Devant cette enquête négative à cause de douleurs lombaires nous aurions pu par élimination

penser au cancers de la surrénale qui a emporté la malade en moins de deux mois.

2° *Anatomiquement*, il s'agit là d'un épithélioma de la corticale et nous tenons à faire remarquer dans cette forme à métastases en dehors de douleurs lombaires qui attireraient fortement l'attention l'absence de manifestation du syndrome cortico-surrénal.

Ces deux observations démontrent donc d'une façon schématique l'existence de cette forme clinique à métastase, sans symptômes endocriniens, sans tumeur pour déceler le point de départ du néoplasme polymorphe suivant l'organe atteint par la métastase, emportant le jeune malade en quelques mois avant que la cachexie soit développée au maximum.

CHAPITRE V

Diagnostic.

De l'exposé des formes cliniques que nous venons de faire, il résulte que le cancer des surrénales n'a pas une symptomatologie suffisamment caractéristique pour que son diagnostic soit toujours facile.

Le diagnostic se posera d'une façon totalement différente, suivant les formes cliniques.

Dans la forme de tumeur abdominale il s'agit avant tout d'une question de diagnostic différentielle.

Les troubles digestifs n'ont pas de caractères spéciaux, notamment les vomissements qui n'ont rien de typique et qui font penser plutôt à une affection des voies digestives.

L'ascite masque souvent une tumeur possible, empêche et rend difficile la palpation ; tant que son origine néoplasique n'est pas prouvée elle peut égarer vers une lésion hépatique ou péritonéale.

.. *La circulation* complémentaire pourrait théoriquement orienter le diagnostic.

L'œdème qui est pour Debove d'un intérêt primordial, ne vient bien souvent que compléter le syndrome cachectique.

L'apparition des douleurs lombaires est déjà plus caractéristique et suivant Cooper les troubles sensitifs produits dans le territoire du dixième nerf lombaire pourront constituer un signe de présomption des tumeurs épinéphritiques.

Quand la *tumeur* fait son apparition, elle est un signe précieux et l'examen physique nous permet de rechercher un certain nombre de signes différentiels que les auteurs donnent comme caractéristique pour le diagnostic avec les tumeurs du rein, de la rate et du foie.

Pour le rein le contact lombaire est moins nettement perçu que dans les tumeurs rénales, et si on constate un sillon entre le rein et la tumeur sus-jacente on aura un signe précieux, malheureusement il est de constatation très difficile. C'est pourtant là le diagnostic le plus fréquent.

Quand il s'agit de la surrénale gauche et du diagnostic de tumeur splénique, Cooper prétend que la tumeur surrénale refoule l'estomac dans le sens antéro-postérieur et l'hypertrophie de la rate au contraire le refoule à gauche.

Dans le cas de tumeur de la surrénale droite et de leur diagnostic avec une tumeur du foie, l'examen de la circulation complémentaire, d'après Cooper, pourra orienter le diagnostic.

Nous avons vu également que la radioscopie, dans les cas rares, pouvait rendre quelque service

Quand ce sont les métastases qui dominent la scène le diagnostic positif est rapidement fait et on se rend parfaitement compte de l'origine cancéreuse du foie marronné. Les adénopathies sont vite rattachées à leur cause réelle, après biopsie ou après l'échec du traitement spécifique, après l'élimination de la tuberculose ou d'autres manifestations cancéreuses primitives sur les ganglions.

Les métastases pulmonaires passeront le plus souvent inaperçues ou quand elles existent elles font croire à la tuberculose pulmonaire, par la présence des signes d'infiltration, par l'expectoration, mais l'examen des crachats ne montrera pas de bacilles de Koch.

Enfin, les métastases cérébrales auront souvent la symptomatologie fruste des tumeurs secondaires de l'encéphale, et non pas l'évolution bruyante des gliomes. Ce sera avant tout un diagnostic étiologique à faire : chercher le point de départ du cancer, éliminer toute néoplasie primitive des voies digestives et organes génitaux, et c'est en somme un diagnostic d'élimination qui permettra, si l'on y pense, de mettre en lumière le cancer de la surrénale à la base de ces manifestations polymorphes.

Nous avons dit que l'insuffisance surrénale aiguë était excessivement rare au cours du cancer de la surrénale. Mais il est un certain nombre des symptômes que nous avons déjà décrits et qui en sont pour ainsi dire des formes frustes et dont la constatation, orientera le diagnostic vers la tumeur surrénale.

La *pigmentation* est bien souvent remplacée par

une teinte cuivrée que l'on prend pour la teinte jaune paille des cancéreux.

L'*asthénie* se voit au cours de toutes les néoplasies, mais ici elle est plus intense que dans les autres cancers.

La constatation de ces deux symptômes : pigmentation même légère et l'*asthénie* précoce, sans permettre le diagnostic d'insuffisance surrénale, si elle est jointe aux douleurs lombaires et aux signes de tumeur que nous avons décrits pourra guider le diagnostic vers une tumeur surrénale.

Nous avons dit que la tension artérielle n'avait jamais des modifications que l'on rencontre dans l'insuffisance surrénale, mais l'accélération du pouls et tachycardie, dissociation du pouls et de la température qui sera normale ou abaissée, auraient pour certains auteurs une valeur de diagnostic étiologique.

L'existence du *virilisme surrénale* ou du *syndrome génito-surrénal* n'est pas un fait constant, mais lorsqu'il existe il faut songer à une tumeur de la surrénale (cortico-surrénome).

Dans ce cas, quand ce sont des symptômes frustes tels que l'aménorrhée avec obésité, le diagnostic sera à faire avec les tumeurs de l'hypophyse qui ont leur symptomatologie caractéristique et chez lesquelles la radiographie montrera bien l'hypertrophie de la selle turcique, l'examen du champ visuel, l'hémianopsie bitemporale.

Mais le diagnostic plus important à faire, c'est avec le syndrome épiphysaire. Pour Marburg, la pinéale donnerait seulement de la macrogénitosomie dans le

sexe masculin et par conséquent le diagnostic en serait plutôt rare puisque le syndrome génito-surrénal se voit surtout chez la femme. Mais les conclusions de cet auteur ne sont pas absolues et il existe certainement des cas de macrogénitosomie chez la femme, due à des tumeurs de la pinéale. Le diagnostic devrait donc se poser quelquefois, et dans les cas des tumeurs de la pinéale, on cherchera soigneusement les signes d'atteinte des tubercules quadrijumeaux des noyaux de la troisième paire. Mais dans les cas particulièrement difficiles les signes diffus de tumeur cérébrale ne suffisent pas pour faire le diagnostic puisque au cours du cancer de la surrénale on peut voir des métastases cérébrales donner des signes de tumeur cérébrale. Ce sont alors les symptômes de localisation cérébrale qui font faire le diagnostic. Il semble donc, malgré tout, que ce soit cette dernière forme, cortico-surrénale, dont la symptomatologie clinique soit la plus typique et le diagnostic plus facile.

La symptomatologie plus typique de cette dernière forme permettra le plus souvent le diagnostic précis des tumeurs de la cortico-surrénale, mais, nous le répétons et nos observations le confirment, il est des cas où la tumeur de la corticale même très développée évolue sans donner cette symptomatologie.

Si le syndrome de virilisme surrénal ou de macrogénitosomie implique souvent une tumeur de la corticale, l'inverse n'est point exact : toute tumeur de la corticale n'implique pas de semblables troubles génitaux.

CHÂPITRE VI

Pathogénie.

Il n'est pas dans notre intention d'essayer de faire une pathogénie, car la clinique seule serait parfaitement insuffisante si elle n'était complétée des recherches de laboratoire auxquelles nous n'avons pu nous livrer. Mais il paraît intéressant de rappeler ce que les auteurs ont dit pour expliquer non pas seulement la pathogénie de certains symptômes, mais précisément l'absence fréquente de toute symptomatologie endocrinienne, dans les tumeurs malignes de la capsule surrénale.

Physiologiquement, on retrouve une différence nette entre la corticale, dont les extraits n'ont pas d'action sur la tension artérielle, dont le rôle dans le cycle de la cholestérine n'est pas encore nettement définie, et la médulaire d'autre part, dont les extraits contiennent de l'adrénaline et dont l'action sur le sympathique est considérable. Mais pourtant la différenciation entre deux organes qui se pénètrent d'une façon aussi intime n'est pas aussi chématique que

l'expérimentation tend à le prouver et il est probable qu'une symbiose importante doit exister entre les deux zones. D'ailleurs divers auteurs se sont refusés à cette distinction. Ils invoquent la transition rencontrée chez l'animal, chez le cheval par exemple (Amenille), et certains d'entre eux ont retrouvé dans la corticale une substance hypertensive (Josué et Bloch) voisine de l'adrénaline.

La clinique elle aussi vient, tout au moins en apparence, troubler d'une façon profonde cette schématisation, et ne voit-on pas le syndrome d'hypertension pur avec athérome associé à une prolifération adénomateuse de la corticale (Vaquez, Josué).

Cependant certains auteurs ont cherché à tirer des données physiologiques des renseignements importants au point de vue anatomo-clinique.

Carnot, Saint-Girons et Turquety signalent les difficultés qu'il y a à faire un diagnostic de localisation dans la corticale ou la médulaire uniquement par examen histologique, et il cherchèrent un test biologique dans les effets d'injection chez l'animal d'extraits néoplasiques, voulant vérifier les idées de certains auteurs sur la parenté au point de vue de la fonction physiologique entre les cellules néoplasiques et les cellules originelles ; dans ces conditions il est évident qu'une tumeur à point de départ de la médulaire aurait certainement un effet hypertensif. Ils ont remarqué avec raison que les difficultés sont très grandes puisque les opérations se font sur des pièces prélevées longtemps après la mort et dont les propriétés par conséquent sont très altérées. Ils ont d'ailleurs eu

dans leurs cas par injection d'extrait de la cortico-surrénal une action cardiotonique remarquable chez le lapin et sur laquelle il font toute réserve.

L'expérimentation n'a pas donné de résultats intéressants sur la pathogénie du syndrome génito-surrénal observé dans les tumeurs de la corticale. Il est évident que l'origine embryologique permet d'expliquer la coexistence des lésions hypertrophiques surrénales et des lésions atrophiques des ovaires. Au cours du syndrome cortico-surrénal, certains auteurs ont même montré l'identité histochimique des cellules à lutéine et des cellules de la corticale.

Il est intéressant de rappeler les cas de Mauclair où les ovaires ont repris leur fonction après l'ablation d'un épithélioma de la surrénale. D'autres auteurs (Rénon et Delille, Kolde, etc.) ont signalé à la suite de castration, l'hypertrophie de l'écorce surrénale. Novac, par la double décapsulisation des jeunes rats obtient des altérations générales très marquées. Belfield cite le cas d'un jeune homme de 27 ans avec syndrome de puberté rétrograde : atrophie des testicules, disparition des poils et des cheveux ; après quatre mois de traitement par extrait surrénal total (échec de l'adrénaline et de l'extrait thyroïdien), le système pileux se développe de nouveau, les testicules doublent leur volume et le malade récupère ses fonctions génitales après douze ans d'impuissance. L'opothérapie dans ce cas produit l'effet de la glande interstitielle.

L'action viriligène est beaucoup plus obscure et certains auteurs ne veulent pas voir l'action de la sur-

rénale. Alexander, par exemple, pense que toute glande génitale bisexuelle à origine conserverait des éléments du sexe opposé dont l'activité inhibée par la sécrétion interne du sexe qui a triomphé pourrait se réveiller en cas de suppression de celle-ci.

Kœchlin, dans sa thèse sur le virilisme pileaire chez la femme, rappelle les théories cliniques issues des expériences d'Armand Gauthier : des nucloprotéides renfermant de l'iode, phosphore et arsenic existeraient dans tous les tissus d'origine ectodermique, peau et poils spécialement ; élaborés dans les corps thyroïdes et peut-être après combinaison avec les lipoides de l'ovaire et de la cortico-surrénal, elles arriveraient dans l'épiderme et s'élimineraient d'une façon continue par la chute et taille des poils chez l'homme et chez la femme n'étant pas attirées par les poils absents ni par les cheveux dont la croissance est fortement arrêtée à la puberté, ces substances resteront dans le courant sanguin en attendant la menstruation pour quitter l'organisme. Et il ajoute qu'on observe chez des animaux que plus les femelles sont poilues, moins ses règles sont abondantes. Chez la femme, l'examen montre que le sang en période menstruelle contient de l'iode, phosphore et arsenic en quantité notable. D'ailleurs on a vu que la suppression des règles amène une poussée pileaire. Mais cette théorie ne rend nullement compte de la distribution particulière de ces poils.

La pathogénie du syndrome cortico-génital reste donc encore bien obscure.

Nous ne sommes guère mieux renseignés sur la

cause intime de l'absence des manifestations du syndrome addisonien dans les cas où la destruction de la glande par la tumeur semble presque totale.

Les auteurs ont établi par expérimentation que la conservation des fonctions de la surrénale et la survie de l'animal n'exigent que la persistance du onzième du poids total de la glande, et il est fort possible que, dans certains cas, à cause de l'évolution assez lente du processus, les surrénales accessoires aient eu le temps de s'hypertrophier. Il est possible également qu'il reste au niveau de la capsule cancéreuse une quantité du parenchyme suffisante pour conserver la fonction sécrétoire. Car il faudrait des coupes sériees de toute la tumeur pour affirmer la destruction totale de la glande. Cependant l'examen histologique d'un certain nombre d'auteurs et le nôtre notamment, montre que parfois on ne retrouve absolument pas de traces de la médullaire ; il montre que le système nerveux est certainement atteint par le processus néoplasique et qu'il existe également des troubles dans les fonctionnements des cellules saines. Alors, comment expliquer cette absence de symptomatologie ?

Pour Porack, l'altération de ces glandes à elles seules ne peut expliquer la maladie d'Addison. Et, dit-il, on sait que les toxines tuberculeuses ou syphilitiques ont une affinité spéciale pour les fibres nerveuses, tandis que l'élection cancéreuse se dirige moins vers ces mêmes fibres. Il ajoute également que les tumeurs d'origine corticale ou médullaire gardent pendant un temps assez long les caractères principaux du tissu, au dépens duquel elles se sont déve-

loppées. Il est évident d'ailleurs qu'en certains points (notre cas, par exemple), les cellules cancéreuses ont la disposition et une structure qui les rapproche peut-être au point de vue histologique des cellules originelles. Mais comme l'a fait remarquer Carnot, il serait curieux que seules les cellules cancéreuses de la surrénale conservent leurs propriétés initiales, alors que les cellules cancéreuses d'autres organes, du foie notamment ne contiennent pas de pigment biliaire, malgré l'absence des voies d'excrétion. De même, les cellules néoplasiques du pancréas ne manifestent le plus souvent pas l'activité trypsique. Il faut donc se méfier des déductions séduisantes que l'on pourrait tirer d'enclaves lipoïdiques constatées dans la corticale, ou des constatations de même ordre dans les cellules des tumeurs de la médullaire.

Il nous paraît donc impossible en l'état actuelle de nos connaissances, d'essayer de conclure à une pathogénie des manifestations cliniques des tumeurs de la surrénale. Nous ne pouvons que rester dans le domaine des hypothèses d'où n'est pas encore sortie la physiologie pathologique des glandes à sécrétion interne.

CONCLUSIONS

I. — Les connaissances embryologiques et anatomiques que nous possédons sur la constitution des surrénales nous permettent de préciser certains points de l'étude anatomo-pathologique des tumeurs malignes de cet organe.

Il existe indubitablement, développés aux dépens des éléments propres de la capsule surrénale, deux catégories de tumeurs malignes primitives : le cortico-surrénome et le médullo-surrénome ; dans chacune d'elles, les cellules néoplasiques reproduisent plus ou moins fidèlement quelques-uns des caractères de la cellule dont elles dérivent. Le diagnostic histologique n'est cependant pas toujours facile

II. — Au point de vue clinique, malgré les espérances que pouvaient faire naître les acquisitions physiologiques, il est impossible de schématiser des formes anatomo-cliniques correspondant à une tumeur de l'une ou de l'autre zone.

A. — Parfois la symptomatologie est à type endocrinien. Dans ce cas :

a) Il est exceptionnel de constater un syndrome

addisonnien typique. Le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë classique se voit très rarement au cours des tumeurs malignes primitives de la surrénale. Et pour ce, il faut une destruction complète de tout le parenchyme glandulaire par la tumeur bilatérale ou par une infection associée. Une tumeur de la seule médullaire paraît insuffisante à créer ce syndrome.

b) Plus souvent les auteurs ont été amenés à rattacher à des lésions, notamment des tumeurs malignes de la corticale, seules ou associées à des lésions d'autres glandes à sécrétion interne (appareil génital), un certain nombre de syndromes qui vont depuis le pseudo-hermaphrodisme jusqu'aux diverses formes du virilisme surrénal chez la femme et qui, dans le sexe masculin donnent l'obésité précoce ou le type d'enfant hercule. C'est le syndrome cortico-génital dont le substratum anatomique est toujours une lésion, souvent une tumeur de la corticale.

B. — Plus fréquemment les tumeurs de la surrénale, qu'elles soient corticales ou médullaires, n'ont aucune symptomatologie endocrinienne, tantôt ce sont surprises d'intervention ou d'autopsie ; tantôt elles se manifestent :

a) Dans certains cas par des signes de tumeurs néoplasiques abdominales faisant penser à une tumeur du rein ou quelques symptômes : notamment la douleur lombaire, l'asthénie précoce et intense, une pigmentation discrète, la tachycardie et l'hypothermie

peuvent peut-être se rattacher à un syndrome addisonien fruste.

b) Chez d'autres malades, ce sont les métastases rapides et nombreuses qui seules règlent toute la symptomatologie suivant la localisation viscérale. Une forme intéressante est celle avec métastases cérébrales. Dans ces cas, il s'agit de forme évoluant en quelques mois.

On conçoit que dans ces conditions, le diagnostic clinique soit souvent très difficile.

III — La pathogénie est encore particulièrement obscure : ni la clinique, ni l'expérimentation ne nous ont expliqué soit certains symptômes de tumeurs de la corticale, soit l'absence de tout signe endocrinien, dans quelques cas où les deux organes étaient cependant profondément bouleversés par le néoplasme.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
ROQUE.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 2 Mai 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

I. — FRANCE

1. ALCAY. — Contribution à l'étude des tumeurs de la glande surrénale, avec tableau clinique du virilisme surrénal. (*Thèse de Montpellier*, 1921-1922.)
2. ALEZÉAIS et PEYRON. — Le paragangliome surrénal. (*Bulletin de l'Association Franç., pour l'étude du cancer*, 1911.)
3. AMENILLE. — *Bul. de l'Ass. Fr. p. l'étude du cancer*, 1911
4. APERT. — La portion corticale de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques et pathologiques avec le cerveau et avec les glandes génitales, (*Presse Médicale* de 1911, page 865.)
 - Dystrophies variées en relation avec les lésions des capsules surrénales. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie* de Paris, 1910, p. 501.)
 - Rapport de la cortico-surrénale avec le cerveau et les glandes génitales. (Paris, Masson 1911.)
5. AUVRAY. — A propos des tumeurs des capsules surrénales et leur traitement. (*Bul. de la Soc. de Chir. de Paris*, 1914, p. 28). — (*Revue de Gynécologie* de 1912.)
 - Fibrôme utérin chez une femme pseudo-hermaphrodite, à organes génitaux externes masculins, accompagnés d'une tumeur d'une capsule surrénale. (*Revue de Gynécologie* de 1912, p. 353.)
 - Chirurgie des tumeurs surrénales. (*Revue de Gynécologie*, 1912; p. 373.)
 - Sur les tumeurs de la capsule surrénale. (*Presse Médicale*, 1914, p. 62.)

6. BÉRARD. — (*Lyon Médical* de 1914, p. 62.)
7. BORDET et CORNIL. — Tumeur surrénale à point de départ médullaire. (*Bul. des Ass. Franç. p. étude du cancer*, 1923.)
8. BRIN. — De l'évolution des tumeurs propres de la capsule surr. (*Thèse de Paris*, 1892.)
9. CARNOT, SAINT-GIRONS et R. TYRQUETY. — Cancer des surrénales. (*Arch. de Méd. expérimentale*, 1914 et 1915, p. 422.)
10. COLLINET. — (*Société Anatomique* de 1892.)
11. DEBOVE. — (*Traité des Maladies du rein*.)
12. DEVIC et DECHAUME. — Deux cas de cancer de la surrénale à manifestation cérébrale. (*Journal de Médecin*, Lyon.)
13. FONT. — Les néoplasies des capsules surrénales et la doctrine du dualisme surrénal. (*Th. Méd. de Montpellier*, 1911 et 1912.)
- GAILLARD et GARVADIAS. — (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 3 juillet 1918.)
15. GALLAIS (Alfred). — Le syndrome génito-surrénal. (*Thèse de Paris*, 1911-1912.)
16. GASTAIGNE. — (*Bul. de la Soc. Anatomique*, 1897, p. 793.)
17. GOUPIL (Henri). — Contribution à l'étude des tumeurs des glandes surrénales. (*Thèse de Paris*, 1907-1908.)
18. HARTMANN et LECÈNE. — (*Travaux de chirurgie anatomoclinique*, 1904.)
19. HARTMANN et PEYRON. — (*Bul. de l'As. Fr. p. l'étude du cancer*, 1920, p. 5)
20. KÉCHLIN (Jean). — Virilisme pileux chez la femme. (*Thèse Méd. de Paris*, 1921.)
21. LANCEREAUX. — (*Traité d'anatomie pathologique*, tome III, p. 806.)
22. LAPOINTE et LECÈNE. — Gliome primitif de la capsule surrénale. (*Archives de Méd. expérimentale* de 1907, p. 69.)
23. LE DENTU. — Affections chirurgicales des reins, des urtères et des capsules surrénales, 1889.
24. LUCIEN et PARIZOT. — Glandes surrénales et organes chromaffines, 1913.

25. MASSON et MARTIN. — Paragangliome surrénal. (*Bul. pour l'étude du cancer*, février 1923.)
26. MAUCLAIRE. — Tumeurs de la couche corticale de la capsule surrénale droite observée chez une femme, et ayant provoqué l'habitue masculin. (*Bull. et Mémoires de la Soc. de Chirurgie*, 1920, p. 796.)
27. MÉRIEL et LEFÈBRE (de Toulouse). — Epithélioma de la glande sur. (*Presse Méd.*, 1921, p. 608.)
28. MICHON. — Tumeur de la glande sur. à évolution maligne. (*Bul. de la Soc. de Chirurgie*, 1913, p. 2.430.)
— (*Presse Méd.*, 1914, p. 20.)
29. MONGE (Félix). — Epithélioma des glandes sur. (*Marseille Méd.*, 1909, p. 156)
30. MOUISSET et CHALIER. — Cancer primit. et bilatéral des capsules surrénales. (*Revue de Méd.*, 1911, p. 690.)
31. PETIT (Arnold). — Le cerveau et l'appareil surrénal. (*Thèse de Montpellier*, 1911-1912.)
32. PEYRON. — Paragangliome surrénal. (*Thèse de Paris*, 1916-1917.)
— (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1917.)
33. PILLIET. — (*Bul. de la Soc. Anat.*, 1888, p. 716.)
34. PORAK. — Glande surrénale et hypophyse. (Paris, Doin, 1922.)
35. ROBERT — Cancer primitif de la capsule surrénale. (*Thèse de Lyon*, 1888-1889.)
26. ROBINSON (R.). — Action de la glande surrénale sur la détermination de sexe. (*Presse Méd.* de 1911, p. 996.)
37. ROCCAVILLA. — Hypernéphrome malin bilatéral des glandes surrénales (*Archives de Méd. expérimentale*, 1911, p. 456.)
38. ROUSSY et LEROUX — Epithélioma des surrénales. (*Bul. de l'Ass. Française pour étude du cancer*, 1920, tome IX, p. 289.)
39. SABRAZÈS. — (*Archives de Médecine expériment.*, 1907.)
40. SABRAZÈS et HUSNOT. — (*Archives de Médecine expériment.*, 1907.)
41. SERGENT. — (*Traité de pathologie médicale*, 1921, vol. IX, p. 135.)
42. SHEN. — Contribution à l'étude de quelques syndromes surrénaux. (Bordeaux, *Thèse Méd.*, 1919-1920.)

43. SOURDEL. — Syndromes pluriglandulaires. (*Thèse de Paris*, 1910-1911.)
44. TROISIÈRE. — Ganglion sus-claviculaire gauche dans un cas de cancer de la cap. sur. avec propagation au canal thoracique et lymphangite pulmonaire généralisée. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 28 mars, 1890.)
45. TUFFIER. — Virilisme surrénal chez une fillette de 14 ans. (*Bul. de l'Académie de Médecine*, 1917, p. 727.)
46. WEILL et DUFFOUR. — Un cas de virilisme chez une fillette de 14 ans. (*Lyon Médical*, 1919, p. 620.)
47. WEINBERG et TURQUETY. — (*Bul. de la Soc. Anatomique de Paris*, 1897.)
48. *Encyclopédie d'urologie* de 1915, tome III, p. 1.105.

II. — ETRANGER

1. AMBROZIE et VON BAAR. — Macrogénitosomie. (*Zeitschr f. Kinderhrlk*, vol. XXVII, p. 135.)
2. VAN DEN BERGK. — Hypernéphrome et hypergénitalisme. (*Nederlandsch Tijdschrift voor genees kunde*, Amsterdam, v. II, n 18, 1905.)
3. BITTORFF. — (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 1919, p. 776.)
4. BLANC-SUTTON. — (*Brighsch Medical Journal*, London, 1918, p. 593.)
5. BOGOLYOUBOFF. — La chirurgie des tumeurs des capsules surrénales. (*Archives für Klin. Chir.*, 1906, tomeLXXX, p. 149 et 63.)
6. BRAYTON. — Un cas de tumeur bilatérale des surrénales. (*Médecine Aestona*, Sydney, 1919, p. 373.)
7. CARTER. — Tumeurs malignes de la médullo-surrénale. (*American Journal of Diseases of Clulden*, sept. 1922, p. 244.)
8. CAUTEY. — (*Royal Society Medical*, London, section disase, children, 90, 1918-1919.)
9. COOPER. — Le diagnostic des tumeurs surrénales. (*British Medical Journal*, 4 juin 1907, p. 1312.) — *Presse Médicale*, c juillet 1904, p. 432.)
10. B. DAVIS. — Tumeurs malignes de la surrénale. (*Archives of Internal Médecine*, -1911, tome II, p. 60.)

111. GLOURSET. — Tumeurs sympathiques malignes de la surrénale. (*Archives of Internal Médecine*, 1915, tome I, p. 340.)
 12. HARBITZ. — Neuroblastomes de la surrénale. (*Archives of Internal Médecine*, 1915, tome II p. 313.)
 13. HOLST. — Ubert doppelseitige frimor Nebennieren tumoren. (*Inaugural Dissertation*, Leipzig, 1904.)
 14. LEHMANN. — Neuroblastom. (*Journal Médecine recherch.*, Boston, 1917, p. 301)
 15. OGLE. — (*Transaction of the pathological Society of London*, 1865, v. XVI, p. 256.)
 16. RAMSAY. — (*John Hopkins hospital Bulletin Baltimore*, 1893, tome X, p. 20.)
 17. ROLLESTON et MARKS. — (*American Journal of the Medical Sciences*, Philadelphia, 1898.)
 18. SCOTT. — Nôtes sur une teumeur surrénale. (*Journal Pathological et Bactériologique*, Cambrig, 1913-1914, p. 422.)
 19. STEVENS. — Tumeurs malignes de la glande surrénale. (*The Journal of the American Medical Association*, Chicago, tome LXXX, n 3, 20 janvier 1923.) — *Presse Médicale*, 1923, p. 14.)
-

TABLE DES MATIERES

Avant-propos.....	7
Chapitre premier, — Historique.....	11
Chapitre II. — Anatomie pathologique.....	15
Chapitre III. -- Formes cliniques.....	21
Chapitre IV. — Observations et discussion.....	41
Chapitre V. — Diagnostic.....	59
Chapitre VI. — Pathogénie.....	65
Conclusions.....	71
Bibliographie.....	75

